

DISSERTATION

MARBURG

1966

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über Regenerationsvorgänge an oberflächlichen Hautwunden und ihren Einfluß auf das Haarwachstum beim Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Horst Bromm

aus Kassel

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über Regenerationsvorgänge an oberflächlichen Hautwunden und ihren Einfluß auf das Haarwachstum beim Meerschweinchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Horst Bromm

aus Kassel

Marburg 1966

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

am 21. Februar 1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med.O.Braun-Falco

Referent: Prof.Dr.med.O.Braun-Falco

Correferent: Prof.Dr.med.G.Petry

Inhalt:

A. Einleitung	2
I. Die Stadien der Wundheilung	3
II. Der Heilungsverlauf bei Hautwunden	9
1. Allgemeiner Verlauf	9
2. Die Reepithelisierung	11
3. Die Bindegewebsreaktion	18
III. Die Rolle der epithelialen Anhangsgebilde bei der Wundheilung	18
1. Die ekkrinen Schweißdrüsen	19
2. Die Talgdrüsen	19
3. Die Haarfollikel	21
IV. Die Aktivitätsstadien des Haarfollikels während des natürlichen Haarzyklus	23
V. Die Reaktion der Haarfollikel auf verschiedenartige Insulte	30
VI. Zur Frage der Neogenese von Haarfollikeln.	33
VII. Die mitotische Aktivität in der Epidermis und ihre Abhängigkeit von endogenen und exogenen Einflüssen	35
VIII. Der Kontrollmechanismus der mitotischen Aktivität	37
B. Material und Methoden	40
I. Über Eigenheiten von angewendeten Methoden	40
1. Zur Polysacchariddarstellung mit der PAS- und der Hale-PAS-Reaktion	40
2. Alkalische Phosphatase in normaler Haut und bei Wundheilungsvorgängen	43
3. Die Colcemid-Methode zur Mitosendarstellung	45
II. Die normale Histologie der untersuchten Meerschweinchenhaut	47
III. Ausführung und Auswertung der Versuche	52
C. Beobachtungen und Ergebnisse	55
I. Makroskopische Veränderungen im Wundbereich	55
II. Mikroskopische Veränderungen im Wundbereich	56
D. Besprechung	77
I. Die Bedeutung der Haarfollikel für die Epithelisierung und die Entwicklung der neuen Epidermis	77
II. Die durch die Wundsetzung ausgelösten Veränderungen der Haarfollikel	85
Zusammenfassung	94
Tabellen und graphische Darstellungen	96
Abbildungen	102
Literatur	111

A. E i n l e i t u n g

Die Kenntnisse über den Vorgang der Wundheilung haben sich in neuerer Zeit durch Anwendung biochemischer und histochemischer Methoden beträchtlich erweitert, wie moderne zusammenfassende Darstellungen erkennen lassen (NEEDHAM 1952; PATTERSON 1959; KÜHNAU 1962; LINDNER 1962; MONTAGNA u. BILLINGHAM 1964). Die Tatsache, daß dieses Problem immer wieder Forschungsbereich zahlreicher Autoren ist, zeigt, daß noch viele Fragen der genaueren Beantwortung harren, und gibt daher immer von neuem Anlaß zu weiteren Bemühungen.

Die Bedeutung von erhaltenen Epithelresten für den Heilungsverlauf ausgedehnter Hautwunden wurde früh erkannt, wie unten näher dargelegt werden soll. Insbesondere mußte es im Zusammenhang mit der Entnahme von Hauttransplantaten interessieren, welche Hautanteile zu einer möglichst vollständigen Restitution ausreichen würden. Daß dabei das Hauptaugenmerk auf den eigentlichen Heilverlauf der Wunde gerichtet wurde, entspringt aus der Problemstellung. Die Veränderungen, welche dabei die Haarfollikel durchlaufen, und die Art, wie sie auf das Trauma einer Entfernung ihrer oberen Partien reagieren, wurden indessen wenig beachtet.

Es soll deshalb hier der Versuch unternommen werden, am Meerschweinchen, das, wie unten dargelegt werden soll, durch die Eigenart seines Haarwechsels am meisten den Verhältnissen beim Menschen nahek kommt, das Verhalten der Haarfollikel im Verlauf der Heilung einer Hautwunde zu studieren. Zum besseren Verständnis erscheint es angebracht, zunächst die hierfür wesentlichen Aspekte des allgemeinen Heilungsgeschehens zu betrachten, ehe auf die speziellen biologischen Eigenheiten der Haarfollikel eingegangen wird.

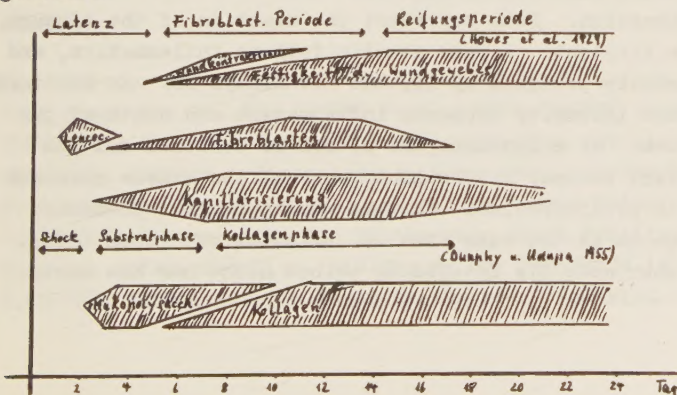
I. Die Stadien der Wundheilung

Von der makroskopischen Betrachtung der Excisionswunde eines Versuchstieres (Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen) her und durch Funktionsprüfungen des Regenerates kann man 3 Phasen der Heilung unterscheiden (HOWES, SOOY u. HARVEY 1929; HARVEY 1949).

Zunächst zeigt die Wunde keine auffälligen Veränderungen ("latent or lag phase" nach HOWES et al. 1929).

Etwa am 5. Tag beginnt sich die Wunde beim Versuchstier durch Kontraktion zu verkleinern, so daß sich eine oberflächliche quadratische Wundfläche in einen vierstrahligen Stern verwandelt. (ABERCROMBIE, FLINT u. JAMES 1954). Bleibt die Kontraktion einer solchen Wunde beim Kaninchen unvollständig, so wird sie auch späterhin nicht fortgesetzt. Das Gewebe dehnt sich in der Folgezeit im Gegenteil wieder etwas aus (BILLINGHAM u. RUSSELL 1956). Während dieser 2. Phase, der "period of fibroplasia" (HOWES et al. 1929) nimmt die Festigkeit des Wundgewebes zuerst schnell, dann langsamer zu, bis sie am 12. Tag ihr Maximum erreicht hat (HOWES et al. 1929; HARVEY 1949). In der folgenden Reifungsperiode nimmt das Regenerat seine endgültige Gestalt an.

Zusammen mit den unten angeführten Heilungsvorgängen sind die genannten Stadien in folgender Übersicht dargestellt.



Histologische, histochemische und biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß es eine "lag phase" im eigentlichen Sinne nicht gibt. (McMINN 1960) Denn fast unmittelbar nach dem Vollzug eines Traumas setzen zunächst abwehrende, dann restitutive Reaktionen im geschädigten Gewebe ein. Es zeigt sich, daß die initiale "exsudativ-nekrotische Phase" nur etwa 8 Stunden dauert (LINDNER 1962). Blutung und Exsudation werden von einer Entmischung und Auflösung von Grundsubstanz und Fasermaterial gefolgt. Etwa nach 4 Stunden setzt im Gefolge einer Hyperaemie die Invasion des Wundgebietes durch zur Phagocytose bereite Leucocyten ein. Zunächst beherrschen die Polymorphkernigen das Bild, mit zunehmender Acidose im geschädigten Gewebe wandelt sich jedoch das Infiltrat (MENKIN 1934). Je mehr das pH durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte und etwas später auch durch die Neubildung saurer Mukopolysaccharide (LAYTON, FRANKEL, SHER, SCAPA u. FIEDLER 1958) absinkt, desto mehr Polymorphkernige verfallen der Degeneration, während die mononucleären Zellen ungeschädigt bleiben. Auch ursprünglich ansässige Zellen des betroffenen Gewebes gehen zugrunde.

Während dieses Bild der Entzündung noch ganz vorherrscht, laufen bereits die ersten Reparationsvorgänge an.

"It is difficult to draw a fast line between repair and inflammation. Both represent the reaction of the tissues to an irritant. Repair usually follows inflammation, and is usually preceded by it, but not always so. An irritant of some intensity produces inflammation and death of the tissues. At a distance the action is weakened and the irritant becomes a stimulant, so that the tissue response now is proliferation. In this way reparative processes may go on at the same time as inflammation" (BOYD 1950). Daß aber auch die Entzündung selbst nicht nur die erste

defensive Reaktion auf einen lokalen Gewebsschaden, sondern zugleich das Anfangstadium der Reparation darstellt (EDWARDS u. DUNPHY 1958), erklärt sich durch die Rolle von nieder-molekularen, eiweißartigen diffusiblen Entzündungsstoffen (Leukotaxin, Exudin, Bradykinin, Kallidin, Nekrosin) und Histamin. Diese inducieren die verschiedenen entzündungsspezifischen Vorgänge und bewirken gleichzeitig im Verein mit N-haltigen Polysacchariden die Verflüssigung der Grundsubstanz und die Auflösung nekrotischer Gewebsreste (KÜHNAU 1962). Während im Wundzentrum die Entfernung nicht lebensfähigen Materials vorangeht, setzt etwa vom 3. Tage an vom Rande her eine aktive Zellwanderung ein (LOBITZ, HOLYOKE u. MONTAGNA 1954; EDWARDS u. DUNPHY 1958). Fibroblasten-ähnliche Elemente treten aber schon nach 32 Stunden im Wundgebiet auf (RAEKALLIO 1961; LINDNER 1962). Zugleich erfolgt eine Bildung neuer Grundsubstanz, die zwar von den Fibroblasten ausgeht, aber mit ihrer Entstehungsgeschwindigkeit der eigentlichen Fibroplasie nicht parallel verläuft (DUNPHY u. UDUPA 1955). Die genannten Autoren fanden, daß nach einer initialen Schockperiode von 12 bis 24 Stunden mit wachsender Geschwindigkeit Mukopolysaccharide und lösliche Protein-vorläufer von Kollagen gebildet werden mit einem Maximum zwischen dem 3. und 6. Tag. Sie bezeichneten dieses Stadium der Wundheilung als "productive or substrate phase".

Die Zahl der Fibroblasten erreicht ihr Maximum jedoch erst gegen den 10. Tag (HOWES et al. 1929; HARVEY 1949; LINDNER 1962). Die Herkunft der Fibroblasten ist nicht eindeutig geklärt. Sie entstehen wahrscheinlich durch Proliferation lokaler Bindegewebszellen, durch Metaplasie spezieller Wanderzellen des Blutes oder durch Proliferation von Gefäßwandzellen (ALGIRE, H. in PATTERSON 1959 S.10-12). Einige Autoren heben die Herkunft aus Blut-

elementen hervor (GILLMAN et al. 1955 b, 1956 b; ALLGÖWER 1956; McMINN 1960; KÜHNAU 1962), andere die durch Umwandlung von Fibrozyten (BOYD 1950; BARGMANN 1959). Nach HARVEY (1949) hängt die Regenerationsfähigkeit von der Persistenz primordialer cytotblastischer Zellen mit embryonalem Potenzmuster ab, welche durch die Verletzung aktiviert werden. Außer den Fibroblasten, also den Zellen, denen die Bildung neuer Fasersubstanz zugeschrieben wird, finden sich um Granulationsgewebe Histio-cyten, Makrophagen, Mastzellen, Endothelzellen, abgelöste Adventitiazellen, Lymphocyten und Plasmazellen (LINDNER 1962). Vom 2. (LINDNER 1962) bis 5. (RAEKALLIO 1961) Tage an setzt durch Aussprossung von Endothelzellen praeexisten-ter Gefäße eine fortschreitende Kapillarisation des Wundbereiches ein.

Die Grundsubstanz, für deren Bildung Fibroblasten und Mastzellen verantwortlich sind (DUNPHY u. UDUPA 1955), setzt sich im wesentlichen zusammen aus sauren Mukopolysacchariden (Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat A,B u.C, L-Iduronsäure, Heparin, Keratosulfat), löslichen Tropo-kollagenen, kleinsten Praekollageneinheiten, Wasser, Elektrolyten und Lipiden (s. BRAUN-FALCO 1957, 1961; LINDNER 1962).

Die sauren Mukopolysaccharide haben während der Wundheilung eine besondere Bedeutung, indem sie einen chemotaktischen Stimulus und damit einen Anstoß zur Zellwanderung auf das benachbarte Gefäß-, Epithel- und Bindegewebe ausüben (LAYTON et al. 1958). Sie stellen außerdem einen wichtigen Faktor bei der Kollagenfaserbildung dar (HUDACK u. BLUNT 1950; DUNPHY u. UDUPA 1955; BRAUN-FALCO 1958). Bevor DUNPHY u. UDUPA ihre Anhäufung im Wundbereich durch histochemische Methoden verfolgten, hatten schon BALAZS u. HOLMGREN (1950) eine zunehmende Aufnahmefähigkeit des reifenden Granulationsgewebes für basische Farbstoffe wie

Toluidinblau quantitativ gemessen und diese den extra-cellulären Mukopolysacchariden zugeschrieben.

Die Fibroblasten tragen zur Kollagenbildung sowohl durch die Beteiligung an der Produktion der Mukopolysaccharide als auch durch die Lieferung von Proteinvorstufen bei (DUNPHY u. UDUPA 1955). Morphologisch erscheint "a continuous splitting off of the peripheral layers of cytoplasm, so that an ever increasing thickness of collagen is formed between the cells. The fibril formation takes place at the expense of the cell bodies until finally they are represented by a thin drawn-out nucleus surrounded by a delicate layer of cytoplasm" (BOYD 1950). Die Kollagenbildung aus löslichen Praelkollagenproteinen in Anwesenheit eines für diesen Prozess essentiellen Mukopolysaccharidkomplexes setzt am 4.-5.Tag ein und dauert bis zur vollen Heilung: "collagen phase" (DUNPHY u. UDUPA 1955). Für die nach vollständigem Aufbau der Peptidkette erfolgende Oxydation von Prolin und Lysin, welche die Kollagensynthese abschließt, wird Vitamin C benötigt (KÜHNAU 1962). Daher ist bei Vitamin C - Mangelzuständen die Wundheilung erheblich gestört (v.NUMERS 1953). Mukopolysaccharide werden angehäuft, auch ist das Gewebe reich an Reticulin. Kollagen kann jedoch nicht gebildet werden (BUNTING u. WHITE 1950). Die Kollagenproduktion gibt sich äußerlich durch die Wundkontraktion zu erkennen. Sie dauert jedoch nach deren Abschluß noch an (ABERCROMBIE et al. 1954).

In Verbindung mit der Faserbildung wurde oft eine gesteigerte Aktivität an alkalischer Phosphatase festgestellt (FELL u. DANIELLI 1943; DANIELLI 1946; BRADFIELD 1946; JEENER 1947; HUDACK u. BLUNT 1950; FIRKET 1951; GOLD u. GOULD 1951; GOULD u. GOLD 1951; RING 1952; WASHBURN 1955; JOHNSON u. McMINN 1958; McMINN 1960; CARRANZA u. CABRINI 1963). Dabei sind die Meinungen über

die Rolle des Enzymes bei der Kollagensynthese geteilt. DANIELLI stellte heraus, daß eine nennenswerte Aktivität der alkalischen Phosphatase nur im extracellulären Raum anzunehmen sei. Im Cytoplasma wird die Aktivität des Enzyms durch die pH-Verhältnisse und das Vorkommen reduzierten Glutathions, welches die alkalische Phosphatase hemmt (FELL u. DANIELLI 1943), inhibiert, während diese Hemmung extracellulär nicht vorhanden ist. Der Nachweis reichlichen Vorkommens alkalischer Phosphatase in den Spinnrüden von Motten und Spinnen ließ BRADFIELD (1946) eine Bedeutung dieses Enzyms speziell für die Bildung fibrillärer Proteine vermuten. Auch JEENER (1947) stellte fest: "an increase in alkaline phosphatase is not parallel to general protein synthesis, but only the synthesis of fibrous proteins". FIRKET (1951), RING (1952) sowie CARRANZA u. CABRINI (1963) schlossen aus dem gleichartigen Verlauf von Kollagenbildung und Aktivität an alkalischer Phosphatase bei der Wundregeneration auf eine kausale Beziehung. GOLD u. GOULD (1951) fanden, daß das Enzym sehr stark von kollagenen Fasern absorbiert wird. Sie glauben daher eher an eine weniger bedeutungsvolle Anlagerung der Phosphatase aus der Gewebsflüssigkeit an dieselben. Auch wiesen sie nach, daß durch Injektion von spezifischen Enzyminhibitoren die Faserbildung nicht behindert wird (GOULD u. GOLD 1951). Daneben erhellt aus der Tatsache, daß im Gegensatz zu anderen untersuchten Tieren bei der Katze keine erhöhte Aktivität an alkalischer Phosphatase im Granulationsgewebe auftritt (JOHNSON u. McMINN 1958), daß die Rolle des Enzyms bei der Wundheilung keineswegs geklärt ist.

Unabhängig von Faserbildung findet man ein gegenüber dem unversehrten Zustand weiter verbreitetes Aktivitätsmuster an alkalischer Phosphatase bereits nach 8 Stunden im Wundgebiet (RAEKALLIO 1961). Es ist weitgehend an

polymorphkernige Leucocyten gebunden. Dies kommt auch besonders durch die starke Reaktion des Wundschorfes zum Ausdruck. Danach steigt jedoch die Aktivität auch in den bindegewebigen Elementen an (FELL u. DANIELLI 1943; BALAZS u. HOLMGREN 1950; BUNTING u. WHITE 1950; CARRANZA u. CABRINI 1963).

Die Kollagenfaserbildung, -quellung und -reifung ist am 11.-14.Tag von einer Abnahme der Stoffwechsel- und Neubildungsvorgänge gefolgt. Mit dem Ende der Regenerationsphase am Ausgang der 3. Woche nimmt die Wunde durch Rückgang des Zellgehaltes und der Kapillarisierung ihre endgültige Form an (LINDNER 1962). Feine neue elastische Fasern sind nur vereinzelt nach 5 Wochen beobachtet worden (s. CONVERSE u. ROBB-SMITH 1944).

II. Der Heilungsverlauf bei Hautwunden

1. Allgemeiner Verlauf

Neben den allgemeinen Vorgängen bei der Restitution geschädigter Gewebe bietet der Heilungsverlauf bei Hautwunden einige Besonderheiten. Es ist zweckmäßig, zwischen oberflächlichen und tiefen Hautwunden zu unterscheiden. Unter den tiefen sollen die verstanden werden, welche mit Verlust aller epidermaler Anhangsgebilde einhergehen, unter oberflächlichen diejenigen, bei denen Reste von Haarfollikeln, Schweißdrüsen oder tiefen Epidermiszapfen erhalten sind. Während bei den letzteren mehrere Quellen zur Reepidermisierung zur Verfügung stehen, kann bei den tiefen Wunden eine neue Epithelbedeckung nur von den Wundrändern ihren Ausgang nehmen. Der Mechanismus der Einwanderung von Randepithel ist jedoch bei beiden der gleiche (PEPPER 1954).

Nach tiefen Wunden entsteht die durch Gefäßarmut und Faserreichtum ausgezeichnete Narbe, während bei oberflächlichen Wunden eine weitgehende Restitution beobachtet wird.

Der Unterschied wird wesentlich durch das Ausmaß der Wundkontraktion bestimmt, die eine Folge der Kollagenfaserreifung ist (LOEB 1920). Ihr geringeres Ausmaß bei oberflächlichen Wunden wird teils der Wirkung verbliebener Epithelinseln zugeschrieben (CONVERSE u. ROBB-SMITH 1944), teils der nach Art des Str. papillare aufgebauten Bindegewebspartien, welche sich in die Tiefe auch um die Haarfollikel und Hautdrüsen erstrecken (BISHOP 1945). Die Wundkontraktion soll im wesentlichen nur zwischen diesen Inseln stattfinden: "inter-island-contraction" nach CONVERSE u. ROBB-SMITH (1944). Der Defekt bei tiefen Wunden wird durch ein Granulationsgewebe ausgefüllt. "The process commences at the base and works to the surface, so that the youngest tissue is always at the surface" (BOYD 1950). Die endgültige Reepithelisierung erfolgt erst nach einer gewissen Bindegewebsreifung (BILLINGHAM u. RUSSELL 1956). "Epithelium heals the wound surface only after granulation tissue has matured to a stage permitting implantation of migrating epithelial cells" (BISHOP 1945).

Dieser Auffassung stehen Befunde gegenüber, die zeigen, daß reparative Epithelbildungen einer bindegewebigen Proliferation vorausseilen (GILLMAN et al. 1955 b). Die Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres vergleichbar, da der Heilungsmodus je nach Art und Ursache des Defektes (Schnittwunde, Verätzung, Verbrennung, Vereisung, Excision) weitgehend variiert.

Auch bei oberflächlichen Wunden wirken sich diese Faktoren entscheidend aus. Nekrotisches Gewebematerial wird verzögernd auf den Heilvorgang einwirken. Daher muß besonders bei Angaben über den zeitlichen Ablauf immer beachtet werden, ob es sich um mechanische, thermische

oder chemische Wundsetzung handelt. Eine Restitutio ad integrum wurde von GILLMAN et al. (1953, 1955 b, 1956 b) nach 8 Jahren auch bei oberflächlichen excoidierten Wunden (Thierschlappenentnahmestellen) nicht beobachtet. Die so überaus kompliziert strukturierte Verbindung von Epithel und Bindegewebe (s.ODLAND 1950; OCHOA, SMITH u. SWERDLOW 1957; COOPER 1958) kann nach GILLMAN et al. in ihrer alten Anordnung beim Menschen nicht wieder getreu hergestellt werden.

Auf den Regenerationsmechanismus der Epidermis und des Coriums nach Setzung oberflächlicher Wunden muß näher eingegangen werden.

2. Die Reepithelisierung

Die Reepithelisierung kann ihren Ausgang von 4 natürlichen Quellen nehmen,

von der Epidermis des ungeschädigten Wundrandbezirkes

(s.bes.LOEB 1920; CONVERSE u. ROBB-SMITH 1944; BISHOP 1945; HAM 1950; FIRKET 1951; GILLMAN et al. 1953, 1955 b; GILLMAN u. PENN 1956 a u. b; EDWARDS u. DUNPHY 1958; NICOLAU u. BALUS 1960; McMINN 1960; CARRANZA u. CARBINI 1963),

von den Haarfollikeln (RIBBERT 1904; BROWN u. McDOWELL

1942; CONVERSE u. ROBB-SMITH 1944; BISHOP 1945; HAM 1950; GILLMAN et al. 1955 b; STRAUSS u.KLIGMAN 1956; NICOLAU u. BALUS 1960; McMINN 1960),

von den Talgdrüsen (RIBBERT 1904; GILLMAN et al. 1953;

STRAUSS u. KLIGMAN 1956; GILLMAN u. PENN 1956 b)

und den ekkrinen Schweißdrüsen (PINKUS 1939; CONVERSE u.

ROBB-SMITH 1944; LOBITZ, HOLYOKE u. MONTAGNA 1954; GILLMAN u. PENN 1956b; STRAUSS u. KLIGMAN 1956).

Das Verhalten der epidermalen Anhangsgebilde soll unten geschildert werden. Zunächst seien allgemeine Gesichtspunkte angeführt.

Nach WEISS (1959) läßt sich die Entwicklung der epidermalen Regeneration in folgende Schritte aufgliedern:

1. Retraktion, d.h. mechanische Zurückziehung der Wundränder
2. Exsudation als notdürftiger Wundverschluß
3. Ablösung der am Wundrand befindlichen Epidermis von ihrer Basalmembran
4. Mobilisation der Zellen
5. Migration der Zellen über die Wundfläche
6. Stockung des Zellstroms
7. Befestigung und Aufbau einer neuen Verbindung zum Corium
8. Mitotische Aktivität der ausgewanderten Zellen
9. Wiederausbildung der epidermistypischen Struktur
10. Funktionelle Anpassung.

Daß die erste Maßnahme zur Wieder-bedeckung der freigelegten Bindegewebsfläche eine aktive Zellwanderung ist und völlig unabhängig von mitotischer Aktivität, wurde besonders von Arey (1925, 1932) und neuerlich von EISEN, HOLYOKE u. LOBITZ (1955) und von WEISS u. MATOLTSY (1957) betont. "The sequence represented by an early epithelization through active cell movement, in the absence of cell division, and a later mitotic activity at or beyond the margins of the wound, seems to be a widespread phenomenon in the healing of wounds both in invertebrates and vertebrates, including mammals and man" (AREY 1932). Die Auswanderung epithelialer Zellen haben CLARK u. CLARK (1953) in Beobachtungskammern am Kaninchenohr studiert. Sie stellten fest, daß die Epidermiszellen fibrocytenähnliche Gestalt annehmen, im Gegensatz zu diesen aber nie isoliert, sondern nur im Verband lebensfähig sind. Wo viele zusammenkommen, haben sie die Tendenz, sich in Schichten anzuordnen, sich epithelartig zu differenzieren, und das bevor Blutgefäße oder Bindegewebe herangewachsen sind.

Wo die Epidermiszellen auftauchen, erfolgt eine rasche Auflösung des fibrinösen Gerinnsels. Diese bewirkt nicht eine Umwandlung in eine semi-gelatinöse Substanz, wie es bei dem Einwachsen von Granulationsgewebe beobachtet wird, sondern ruft die Ausbildung einer Kavität hervor. In dieser schwimmen rote und weiße Blutzellen und degenerierende Epidermiselemente. Später erfolgt hier mit dem Eindringen von Fibroblasten und Gefäßen der Aufbau von Bindegewebe. CLARK u. CLARK (1953) schlossen demzufolge auf die Fähigkeit der Epidermiszellen zur Produktion fibrinolytischer Enzyme. GILLMAN u. PENN (1956 b) kommen anhand ihrer Beobachtungen an Thierschlappenentnahmestellen zu ähnlichen Ergebnissen. (s.auch McMINN 1960). Es hat sich herausgestellt, daß die Epidermis über eine ganze Anzahl von Proteasen verfügt (LORINCZ u. STOUGHTON 1958). Nach neueren Anschauungen (s.KÜHNAU 1962) scheidet die verletzte Epidermiszelle einen Aktivator ab ("Fibrinokinase") der die im Globulinanteil des Gerinnsels praeformierte Fermentvorstufe Plasminogen in das fibrinolytische Plasmin umwandelt, welches dann die Auflösung des Gerinnsels bewirkt. Gleichzeitig werden durch den plasmininducierenden Eiweißspaltprozess in der Wundflüssigkeit Peptide gebildet, welche im Verein mit sauren Mukopolysacchariden aus dem Bindegewebe chemotaktisch die Epidermiszellen zur Wanderung in Richtung der Wundflüssigkeit veranlassen. Die Bedeutung der sauren Mukopolysaccharide wurde besonders durch folgende Beobachtung deutlich. WEISS u. MATOLTSY (1957) stellten fest, daß bei Hühnerembryonen vor dem 12.Tag kein Wundverschluß durch Epithelwanderung stattfindet. Die proliferierenden Zellen häufen sich vielmehr am Wundrand an. LAYTON et al. (1958) konnten dann zeigen, daß bei Hühnerembryonen vor dem 12. Tag keine sauren Mukopolysaccharide gebildet werden.

Die vorwandernden Epidermiszellen haften stets zusammen.
"Similarity in molecular surface constitution must determine the ability of cells to remain applied to one another" (WEISS 1959).

Von anderer Seite wird als Grund der epithelialen Zell - strömung weniger aktive Wanderung als ein Nachschieben durch sehr hohe mitotische Aktivität im Str.basale der angrenzenden Epithelien verantwortlich gemacht (BISHOP 1945); FIRKET 1951). Die mitotische Aktivität des Wundrandepithels verstärkt sich bereits kurz nach der Traumatisierung und ist nach 48 Stunden maximal angelaufen (FIRKET 1951 ; BULLOUGH u. LAURENCE 1957; EDWARDS u. DUNPHY 1958). Sie bleibt dabei kontinuierlich erhöht und ist keinen Tages-schwankungen oder Modifikationen durch körperliche Belastung unterworfen, wie sie an der unversehrten Haut beobachtet werden (BULLOUGH 1957). In den vorwandernden Zellen selbst finden kaum Mitosen statt. Diese setzen dort erst mit der Fixation am unterliegenden Gewebe ein (McMINN 1960). Die größte mitotische Aktivität findet sich aber am Wundrande, wo sie nach einer Entfernung von 1 mm allmählich abfällt (EDWARDS u. DUNPHY 1960). Doch ist beim Meerschweinchen während der Heilung einer Wunde auch die Mitoserate in der gesamten übrigen Epidermis um 70 % erhöht (DELWAIDE 1956). Die unten näher geschilderte Colchicin-Methode und neuerdings auch die Autoradiographie mit Verwendung von tritiummarkiertem Thymidin haben die große Bedeutung der mitotischen Aktivität erkennen lassen (McMINN u. JOHNSON 1960).

Daß das Str. basale nicht der einzige Proliferationsort ist, sondern auch die Schichten des Str.spinosum mitotisch aktiv sind, wurde besonders von COWDRY u. THOMPSON (1944) und von EICHENLAUB u. OSBOURN (1951) herausgestellt.

Angesichts der unten mitzuteilenden Beobachtungen sind die Befunde besonders interessant, die NICOLAU u. BALUS (1960) an experimentellen Wunden bei verschiedenen Versuchsobjekten erhoben haben. Sie beobachteten schon 2 Stunden nach einer Incision am Schnitttrand ein Verschwinden des Str. granulosum und eine Veränderung der Zellen des Str. lucidum. Diese Schicht verdickt sich, die länglich ausgezogenen Zellkerne färben sich intensiv an. Dann beginnen diese Zellen plattenartig über die Kruste zu wandern. Einen eigentlichen Verschuß erzielen sie jedoch nur bei ganz kleinen Wunden. "Indeed, it appears that this layer which is considered to be situated beyond the boundary of the vital area of the epidermis, is liable to display a considerable morphological and functional reversibility, whenever the integrity of the tissue to which it belongs is impaired" (NICOLAU u. BALUS 1960). Meist werden die plattenartigen Auswüchse des Str. lucidum über dem Schorf mit diesem abgestoßen. Die eigentliche Reepithelisierung setzt 6-12 Stunden nach der Incision vom Str. Malpighii aus ein. Dieses sendet zungenartige Vorwüchse unter den Schorf, die sich vereinen.

Die Auslösung der hohen mitotischen Aktivität läßt sich weniger durch die Wirkung von sogenannten Wundhormonen (EHRICH 1956), als vielmehr durch das Verschwinden oder die Inaktivierung eines lokalen Inhibitors erklären (BULLOUGH 1962). Dessen Wirkungsweise soll unten näher dargelegt werden. Der freidiffusible Stoff wird bei Verletzung aus den geschädigten Zellen ausgelaugt. Er strömt aus der Umgebung nach. Dadurch sinkt auch dort der Bestand an Mitoseinhibitorsubstanz, wodurch die Erhöhung der Mitoserate in den angrenzenden Gewebsbezirken bewirkt wird (BULLOUGH u. LAURENCE 1960).

Die neue Epithelbedeckung hat zunächst das Aussehen einer parakeratotischen Schicht (GILLMAN u. PENN 1956 b; NICOLAU u. BALUS 1960). Die Zellen nehmen dann an Volumen zu bis zur Form normaler Epidermiselemente (FIRKET 1951). Durch diese Volumenzunahme und durch ansteigende mitotische Aktivität wird die neue Epidermis hypertrophisch. Das Maximum der mitotischen Aktivität ist nach PEPPER (1954) etwa am 10. Tage erreicht, um dann wieder langsam abzufallen. Die mitgeteilten Werte sind jedoch wenig aufschlußreich, da er die Mitosen in der regenerierten Epidermis nicht gesondert erfaßte, sondern diejenigen in allen Anhangsgebilden mit einbezog. GILLMAN et al. (1953, 1955 b, 1956 b) beobachteten, daß die Hyperplasie der Epidermis zu Einwüchsen in das unterliegende Corium führt- "pseudo-rete-pegs" -und dort eine heftige Bindegewebsreaktion auslöst, die eine Abtrennung von Epithelinseln von der Epidermis bewirkt. Diese Epithelinseln verhornen im Zentrum, werden als Fremdkörper behandelt und vom Bindegewebe eliminiert. GILLMAN et al. schreiben daher dem Epithel eine induzierende Wirkung auf die Bindegewebsproliferation zu, eine Ansicht, der von anderen Autoren widersprochen wird. "Regenerating epidermis probably exerts little control over contraction and granulation-tissue formation other than that exerted by the cover it provides" (EDWARDS u. DUNPHY 1958). Beim Menschen wird etwa vom 9. Tag an wieder ein Str. granulosum ausdifferenziert, und die Epidermis gewinnt ihre regelrechte Struktur zurück (GILLMAN u. PENN 1956 b).

Zugleich mit dem Wiederauftreten der Orthokeratose schwindet der erhöhte Glycogengehalt der regenerierten Epidermis (GILLMAN u. PENN 1956 b; McMINN 1960). Glycogen tritt reichlich schon in den vorwachsenden Epithelzungen auf, weniger in der basalen Schicht als

darüber (BUNTING u. WHITE 1950; FIRKET 1951; WASHBURN 1954; EISEN, HOLYOKE u. LOBITZ 1955; NICOLAU u. BALUS 1960). Daß die Epidermis auf eine Verletzung ihrer Integrität mit Glycogenakkumulation reagiert, wurde auch von LOBITZ u. HOLYOKE (1954) mit der Strip-Methode und von LOBITZ, BROPHY, LARNER u. DANIELS (1962) außerdem noch mit UV-Bestrahlung und Incision nachgewiesen. Dabei können auch die Basalzellen vorübergehend Glycogen speichern. In der vom Str. lucidum vorwandernden Zellplatte fehlt jedoch der Glycogenreichtum (NICOLAU u. BALUS 1960).

Gleichzeitig mit dem Auftreten von Glycogen macht sich durch erhöhte Basophilie eine Vermehrung der RNS in den regenerierenden Zellen bemerkbar (BUNTING u. WHITE 1950; FIRKET 1951; EISEN, HOLYOKE u. LOBITZ 1955; McMINN 1960).

Alkalische Phosphatase wurde von RING (1952) und WASHBURN (1955) bei der Heilung von Rattenwunden auch im Epithel außer in der Hornschicht und den Granula des Str. granulosum auch im Zytoplasma basaler Zellagen gefunden. Diese Befunde konnten jedoch von CARRANZA u. CABRINI (1963) nicht bestätigt werden. Sie halten eher Diffusionsvorgänge für eventuelles Auftreten einer Reaktion in der Epidermis für ausschlaggebend. Das entspricht den eingehenden Untersuchungen von KOPF (1957), der die Pseudopositivität epidermaler Reaktionen nachwies.

Daß Epithelgewebe für das Auftreten von gesteigerter Aktivität an alkalischer Phosphatase im regenerierenden Bindegewebe mit verantwortlich ist, machen die Versuche von FRENCH u. BENDITT wahrscheinlich (1954). Diese Autoren fanden bei Ratten nur dort eine solche vor, wo Epithelgewebe natürlich oder künstlich verlagert anwesend war. Das genaue zeitliche Auftreten von Fermentveränderungen in Wunden wurde von RAEKALLIO (1961) eingehend erarbeitet.

3. Die Bindegewebsreaktion

GILLMAN et al. (1955 b) fanden am Menschen, daß die dermale Regeneration bei Schnittwunden fast nur vom Str. papillare und vom subcutanen Fettgewebe ihren Ausgang nimmt, während sich das Str. reticulare inert verhält. Bei oberflächlichen Hautwunden wie an Thierschlappenentnahmestellen bildet sich nach völliger Bedeckung mit dünnem Epithel ein zellfreies, protein- und glycogenreiches Exsudat unter demselben. In dieses wandern aus den Gefäßen und aus perivaskulären Infiltraten Rundzellen ein und bauen, sich in Fibroblasten umwandelnd, das neue Bindegewebe auf (GILLMAN et al. 1955 b, 1956 b).

Als Vorläufer der kollagenen Fasern lassen sich schon am 3. - 4. Tag mit Versilberungsmethoden feine Retikulinfibrillen darstellen (BALAZS u. HOLMGREN 1950; McMINN 1960). Die weitere Ausdifferenzierung des Granulationsgewebes folgt den oben (Abschnitt I) umrissenen Wegen. Bei unverletztem Str. papillare wird jede Bindegewebsneubildung vermißt (BISHOP 1945; GILLMAN 1958).

III. Die Rolle der epithelialen Anhangsgebilde bei der Wundheilung

Die Fähigkeit der Anhangsgebilde, zur Epidermisregeneration beizutragen, ist nicht gleichartig. Sie nimmt mit steigender Differenzierung und geringerer Zahl oberflächennaher Zellen ab. Am schnellsten reagieren nach einer Verletzung die Follikelepithelien, etwas später werden Zellen aus Talgdrüsen und zuletzt die der ekkrinen Schweißdrüsen aktiv. (GILLMAN et al. 1955 b, 1956).

1. Die ekkrinen Schweißdrüsen

Da die Zellen der Schweißdrüsenausführungsgänge meist später zu proliferieren beginnen, wenn eine oberflächliche Hautpartie abgetragen ist, kann es vorkommen, daß die Ausführungsgänge durch Epithel aus Follikelursprung überwachsen werden. Das hat die Obstruktion der Schweißgänge zur Folge. Die betroffenen Drüsen werden cystisch erweitert. Sie können später zur Oberfläche hin aufplatzen (GILLMAN et al. 1953).

Wenn jedoch keine anderen Epithelien die Bedeckung der Oberfläche bewirken und damit die Aktivität der Schweißdrüsengangzellen zurückdrängen, stellen die Schweißdrüsen eine wichtige unabhängige Quelle zur Epidermisregeneration dar (PINKUS 1939; LOBITZ, HOLYOKE u. MONTAGNA 1954; STRAUSS u. KLIGMAN 1956). Die Regeneration geht dann von den Basalzellen der Schweißdrüsengänge aus, welche pluripotente Epidermalzellen darstellen (LOBITZ et al. 1954). Diese Zellen können sowohl die spezialisierten lumenwärts gelegenen Elemente der Drüsengänge hervorbringen als auch einfache Stachelzellen. Bevor mitotische Aktivität einsetzt, beginnen die an die Wundfläche grenzenden Schweißdrüsengangzellen durch Schwellung in den Schorf einzudringen. Hier ordnen sich die Zellen der Innenschicht spiralförmig an, während sich von den Basalzellen aus plattenartige Epithelvorwüchse unter dem Schorf ausbreiten. Das weitere Vorwachsen der Basalzellen ist mit dem Einsetzen verstärkter mitotischer Aktivität verbunden. Proliferation erfolgt nur am distalen Ende des Ganges, der gesamte übrige Schweißdrüsenteil zeigt keine Reaktion (LOBITZ et al. 1954).

2. Die Talgdrüsen

In ähnlicher Weise wie die Schweißdrüsen können auch die Talgdrüsen zum Entstehen von Retentionscysten im Wundgebiet Anlaß geben (GILLMAN et al. 1953). Kommt eine

Talgdrüse an die Wundoberfläche zu liegen, so nehmen die ehemals flachen Basalzellen eine kubische Gestalt an und färben sich intensiver mit basischen Farbstoffen. Sie treten in lebhafte mitotische Aktivität ein, ebenso die Zellen des Ausführungsganges und die der distalen Portion der äußeren Wurzelscheide des Mutterfollikels (EISEN, HOLYOKE u. LOBITZ 1955). Es werden plattenförmige Vorwüchse unter den Wundschorf gebildet. Der starke Anstieg der mitotischen Aktivität in der Basalschicht der Talgdrüsen führt zu einer Masse undifferenzierter epithelialer Zellen, welche die reifen Talgzellen ersetzen (STRAUSS u. KLIGMAN 1956). In der menschlichen Gesichtshaut, wo nach Abrasion von Aknenarben die Talgdrüsen wesentlich zur Regeneration beitragen, sind auf diese Weise die Talgdrüsen am 9. Tag völlig dedifferenziert. Nach 2 - 3 Wochen haben sie jedoch ihre alte Struktur zurückgewonnen (STRAUSS u. KLIGMAN 1956). Zeitweilig können auch Nester von Talgzellen in der regenerierten Epidermis gefunden werden (EISEN et al. 1955).

Eine Neogenese von Talgdrüsen wurde schon 1904 durch RIBBERT beobachtet. Er fand, daß nach häufig wiederholter Abschabung von Haut am Kaninchenohr zapfenartige epitheliale Vorwüchse ins Bindegewebe auftreten, die sich in Talgdrüsen umwandeln.

Nach völliger Zerstörung der Talgdrüsen durch Bepinseln von Mäusehaut mit Methylcholanthren beobachteten MONTAGNA u. CHASE (1950) die Neubildung der Drüsen von der äußeren Wurzelscheide anagener Haarfollikel aus. Während der Ruhephase der Follikel findet keine Regeneration statt. Bei anagenen Follikeln setzt die Neudifferenzierung von Talgdrüsen am 4. - 5. Tag nach der Pinselung ein. In unterschiedlicher Schnelle werden sie als Knospungen in das umgebende Bindegewebe vorgetrieben, wobei ihre Entwicklung zeitlich um etwa 8 Tage variiert. Mikro-

skopisch gibt sich als erstes Anzeichen der Differenzierung eine Anhäufung von perinucleären Lipidpartikeln, von MONTAGNA u. CHASE als Golgi-Apparat identifiziert, in einigen Zellen der äußeren Wurzelscheide oberhalb der Ebene des m.arrector pili zu erkennen. In ihrer Größe und Form unterscheiden sich die Zellen zunächst nicht von den anderen. Durch fortgesetzte Akkumulation von Lipidtröpfchen im Zytoplasma vergrößern sich die Zellen dann um Vielfaches. Dieser Prozess schreitet bis zur medialen Grenze der äußeren Wurzelscheide fort. Dort angelangt, verfallen die reifen Talgzellen zentral der Degeneration und lassen so einen Ausführungsgang entstehen.

3. Die Haarfollikel

Wird der obere Teil eines Haarfollikels entfernt oder durch chemische oder physikalische Reize zur Nekrose gebracht, so dedifferenzieren sich die an die Wundoberfläche grenzenden Follikelepithelien und schwärmen über die Wundfläche aus (BROWN u. McDOWELL 1942). Sie unterwandern auch nekrotische Gewebsteile (HAM 1950) und bilden eine Epidermis, die von der aus Randepithelien entsprungenen nicht zu unterscheiden ist. An Transplantatentnahmestellen bilden sie die eigentliche Regenerationsquelle (CONVERSE u. ROBB-SMITH 1944).

Der Zellnachschieb wird durch hohe mitotische Aktivität der Basalzellen der äußeren Wurzelscheide gewährleistet (PEPPER 1954; EISEN et al. 1955).

Über das Schicksal des Haares sind die Ansichten geteilt. Nach BISHOP (1945) wächst das Haar weiter, während das Epithel der äußeren Wurzelscheide bis zum Ausschwärmen auf die Ausbildung eines reifen Granulationsgewebes vom Haarbalg aus wartet. PEPPER (1954) beobachtete am

Meerschweinchen ein Höhersteigen der Follikel, Ausstoßen der Haare und spätere Neubildung. Die BISHOPschen Befunde dürften z.T. widerlegt sein, da vielfach die Migration von Epithelien vor Ausbildung eines Granulationsgewebes verfolgt werden konnte (s. PEPPER 1954; GILLMAN et al. 1955 b, 1956 b; EDWARDS u. DUNPHY 1958; McMINN 1960).

Kein eindeutiger Hinweis besteht darüber, in welchem Ausmaß die Epidermisregeneration durch bloßes Auswandern bereits vor der Verletzung vorhandener Zellen erfolgt und wie groß die Rolle des Nachschubs durch mitotische Aktivität ist. NICOLAU u. BALUS (1960) fanden überhaupt keinen Anhalt für mitotische Aktivität und fragten sich, ob "apart from the usual types of cellular multiplication, there might not exist yet another one, i.e. an "emergency" type coming into play whenever urgent repair of a tissue must be effected". Von anderer Seite liegen jedoch sogar quantitative Angaben vor (PEPPER 1954), die allerdings keinen Schluß auf die Schwerpunktsverteilung der Aktivität zulassen. Eine Untersuchung dieser Frage erscheint daher angebracht.

Über das Verhalten des Pigmentes bei der Epithelregeneration am Haarfollikel liegen dagegen eindeutige Ergebnisse vor. PEPPER (1954) fand, daß Melanocyten mit in die neue Epidermis aus den Haarfollikeln einwandern und dieser das ursprüngliche Kolorit wiedergeben. Nach Zellimplantation von Melanocyten auf unpigmentierte Flecke gescheckter Meerschweinchen konnte er das Einwandern dieser Elemente in den Haarbulbus und die Entstehung pigmentierter Haare erreichen und damit die Austauschfähigkeit von Bulbus- und Epidermismelanocyten wahrscheinlich machen. STARICCO (1960) unterteilte die Melanocyten des Haarfollikels in 4 Gruppen: eine melanotische

im Bulbus zentral über der Papille und eine solche im Follikelostium, eine amelanotische an der Bulbusperipherie und eine solche am mittleren Follikelteil. Nach Entfernung des oberen pigmentierten Follikelteiles durch Abrasion beobachtete er das Nachwandern von amelanotischen Melanocyten aus dem mittleren Follikelteil in die regenerierte obere Follikelpartie und dabei deren Übergang in das melanotische Stadium. Die Mitosen fanden jedoch überwiegend noch in der amelanotischen Phase statt.

IV. Die Aktivitätsstadien des Haarfollikels während des natürlichen Haarzyklus

Zum Verständnis von Reaktionen der Haarfollikel auf traumatische Einwirkungen erscheint die Betrachtung ihrer normalen Aktivitätsphasen notwendig.

Während seines gesamten Bestehens zeigt der Haarfollikel einen immer wiederkehrenden Wechsel seiner Struktur. Er durchläuft längere Ruhephasen, um darauf in einer Weise zu neuer Haarproduktion überzugehen, die seiner fetalen Entwicklung weitgehend ähnelt. Sie unterscheidet sich nur dadurch von jener, daß ein fester Kanal von der Höhe der Talgdrüse andauernd bestehen bleibt (CHASE 1954).

Man kann daher am Haarfollikel jenen permanenten oberen Teil etwa vom Ansatz des M. arrect.pili bis zum Ostium von der darunterfolgenden transitorischen Follikelportion abgrenzen (MONTAGNA 1956; MONTAGNA u. van SCOTT 1958). Dieser letzte Teil ist nur in Stadien aktiven Wachstums ausgebildet. Das eigentliche Matrixgebiet für das Haar wird nur von dem kleinen Teil repräsentiert, der im Haarbulbus unterhalb einer Linie durch den größten Durchmesser der dermalen Papille - "critical level" nach MONTAGNA(1956)-

gelegen ist. Darüber folgen die Zonen der Haar- und Wurzelscheidendifferenzierung: eine "pre-elongation region" direkt oberhalb des "critical level", in der eine vertikale Ausrichtung und gewisse Vergrößerung der Zellen erfolgt, eine "cellular elongation region", in welcher die Zellen eine langgestreckte Form annehmen, eine "cortical prekeratinization region", wo die Ausbildung intrazellulärer Fibrillen erfolgt, und die "keratogenous zone", der Ort der Stabilisierung des Haarkeratins (MONTAGNA u. van SCOTT (1958). Oberhalb dieser Zonen erscheint das reife Haar ohne erkennbaren Zellaufbau. Die innere Wurzelscheide, bereits im oberen Bulbus ausdifferenziert, verliert sich in Talgdrüsenhöhe in verhornten Lamellen. Die äußere Wurzelscheide gleicht oberhalb der Talgdrüse ganz dem Oberflächenepithel. Darunter stellt sie jedoch, auch was ihren Stoffwechsel angeht, ein im Dienste der Haarbildung stehendes besonderes Organ dar.

Besonders im mittleren Drittel sind ihre Zellen reichlich mit Glycogen beladen (JOHNSON u. BEVELANDER 1946; MONTAGNA, CHASE u. LOBITZ 1952; STEIGLEDER 1957; BRAUN-FALCO 1958). Dies gibt durch seine fibrilläre Anordnung einen Hinweis darauf, daß es nicht von den Zellen genutzt wird, die es enthalten, sondern eher als ein über Interzellularbrücken fortlaufender Strom den Bulbuszellen als Nährstoffvorrat zur Verfügung steht. Diese selbst sind glycogenfrei (MONTAGNA, CHASE u. LOBITZ 1952).

Die der epidermalen Basalmembran entsprechende Glashaut trennt den epithelialen Haarfollikel vom bindegewebigen Haarbalg. Dieser besteht aus einer inneren Schicht mit zirkulären Fasern und großen stäbchenförmigen Kernen und einer äußeren zellarmen Längsfaserschicht. Er ist in Verbindung mit den Aktivitätsphasen des Follikels ebenfalls regressivem und proliferativem Wechsel unterworfen (SEGALL 1918; MONTAGNA u. van SCOTT 1958).

Der Modus des Überganges des Follikels in die verschiedenen Wachstumsphasen ist bei den verschiedenen Tier-spezies gleich, so daß für die Verhältnisse beim Meer-schweinchen, die von SEGALL (1918) eingehend dargestellt wurden, wie auch für die menschlichen Follikel (KLIGMAN 1959) die von DRY (1926) eingeführten und von CHASE, RAUCH und SMITH (1951) verfeinerten Bezeichnungen übernommen werden können.

Einer Phase des Follikelwachstums und der Haarproduktion (Anagenstadium) folgt nach rascher Größenabnahme des Bulbus durch Sistieren der proliferativen Aktivität (Katagenstadium) und Rückbildung der transitorischen Follikelportion eine längere Ruheperiode (Telogenstadium). Während dieser haftet das Kolbenhaar mit büstenartigen keratinisierten Ausläufern nur lose an den Zellen der ebenfalls regressiv veränderten äußeren Wurzelscheide. Das Anagenstadium läßt sich nach CHASE et al. (1951) in 6 Unterstadien einteilen:

Anagen I: Ausbruch mitotischer Aktivität im Haarkeim proximal des alten Haarkolbens;

Anagen II: Herabwachsen des soliden Stranges aus un-differenzierten Follikelzellen um die dermale Papille. Diese plattet sich durch die Druck-wirkung zunächst ab, wird aber dann von einer Schicht mehr zylindrischer Zellen umwachsen (SEGALL 1918). Differenzierung der inneren Wurzelscheide. Beim Meerschweinchen finden sich erhebliche zeitliche Schwankungen im Auftreten der Papille. "Häufig wuchert der neue Keim ein erhebliches Stück in das Corium hinein, bis er auf einen Widerstand in Gestalt sich anhäufender Bindegewebskerne trifft, welche die spätere Papille formen, in anderen Fällen wiederum geschieht die Papillenanlage früher, so daß der Strang dann verhältnismäßig kurz erscheint" (SEGALL 1918).

- Anagen III: Der Follikel erreicht seine maximale Länge, der Bulbus differenziert sich in die angegebenen Zonen, die Papille wird an der Basis eingeschnürt;
- Anagen IV: Beginn der Produktion eines Haares, das noch vollständig von der inneren Wurzelscheide eingeschlossen bleibt;
- Anagen V: Die Haarspitze durchwächst die Kuppel des von der inneren Wurzelscheide gebildeten Kegels in Talgdrüsenhöhe;
- Anagen VI: das Haar stößt zur Oberfläche durch.

Der Haarwechsel kann in allen Follikeln gleichzeitig oder nach einem bestimmten Muster über den ganzen Körper verteilt ablaufen und so einen synchronisierten Haarzyklus ergeben. Er kann aber auch im einzelnen Follikel ganz unabhängig von dem Funktionszustand der Nachbarfollikel ablaufen und so Anzeichen eines nicht synchronisierten Haarzyklus sein. Einen synchronisierten Zyklus haben z.B. die Maus (DRY 1926), die Ratte (HADDOW et al. 1954) und das Kaninchen (SCHWANITZ 1938; WHITELEY u. CHADIALLY 1954), während der Haarzyklus beim Menschen (BUTCHER 1951; MYERS u. HAMILTON 1951) und beim Meerschweinchen (DAWSON 1930; GHADIALLY 1958) nicht synchronisiert ist.

Die Verhältnisse beim Meerschweinchen, die hier besonders interessieren, sind von DAWSON (1930) genauer untersucht worden. Es finden sich 5 Haarsorten:

Typ	Aussehen	Verteilung in der Hüftregion
1	breite, gestreckte Haare von 10-25 mm Länge	39 %
2	basal wie 1, apical wie 3 gebaut	34 %
3	leicht wellige 10 - 21 mm lange Haare mit flexiblem Schaft und langer, feiner Spitze	9 %
4	kurzes, welliges, feines Haar	17 %
5	kurzes Haar mit dicker Basis, sich rasch verjüngendem Schaft und scharfer Spitze	1 %

Die Verteilung schwankt etwas je nach Körperregion. Die Haare sind in linearen Gruppen aus 5 - 14 Elementen angeordnet, wobei keine Korrelation von Anordnung und Haartyp besteht. Die Wachstumsperiode dauert durchschnittlich 4 Wochen, die Ruheperiode schwankt zwischen 2 und 22 Wochen bei männlichen und 12 bis 22 Wochen bei nichtgraviden weiblichen Tieren. Die Wachstumsgeschwindigkeit variiert zwischen 2 und 5 mm pro Woche. Korrelationen zwischen Haartypen und Länge der Wachstumsperioden bestehen nicht. Der Prozentsatz an wachsenden und ruhenden Haaren schwankt gering im Laufe des Jahres. Bei männlichen Tieren finden sich z.B. im Oktober 22 % wachsende und 78 % ruhende, im Juli 12 % wachsende und 88 % ruhende Haarwurzeln. Bei weiblichen Tieren sind die Prozentsätze ganz ähnlich.

Die Verhältnisse beim Menschen wurden besonders von MYERS u. HAMILTON (1951) und von WITZEL u. BRAUN-FALCO (1963) untersucht.

Bei Tieren mit synchronisiertem Haarzyklus gehen dem Haarwechsel Veränderungen in der Epidermis und im Hautbindegewebe parallel. Mit dem Einsetzen des Anagenstadiums steigt die Durchblutung (MOTTRAM 1945; MONTAGNA 1956). "The constantly moving patterns of hairgrowth appear in response to rhythmic alterations in the distribution of blood to the hair follicles, so that as capillaries close down, the growth of hair recedes, while at the same time capillary activity is apparently spreading to other regions, in which the follicles at once react, and growth of hair is resumed" (HADDOW, ELSON, ROE, RUDALL u. TIMMIS 1945). Das gesamte Corium verdickt sich im Anagenstadium bis auf das Eineinhalbfache des ursprünglichen Ausmaßes, das subcutane Fett bei der Maus sogar auf das Dreifache (CHASE, MONTAGNA u. MALONE 1953;

BRAUN-FALCO und THEISEN 1959 b; OHNACKER I 1960).

Der Gehalt an Hale-reaktivem Material zwischen den Kollagenfasern steigt, und dasselbe nimmt eine mehr fädige Struktur an. Diese Erscheinung weist auf eine Änderung des Polymerisationsgrades der interfibrillären Grundsubstanz hin, der ein steigender Flüssigkeitsgehalt der Haut parallel geht (BRAUN-FALCO u. THEISEN 1959 b).

Wahrscheinlich haben die vermehrt angehäuften sauren Mukopolysaccharide eine Rolle bei der Versorgung der Anagenfollikel mit S-haltigen Bestandteilen zur Keratinsynthese inne (BRAUN-FALCO u. THEISEN 1959 b).

Das Verhalten der Epidermis soll unten dargestellt werden.

Die Follikel selbst zeigen bei Tieren mit synchronisiertem Haarzyklus Schwankungen ihres Glycogengehaltes. SHIPMAN, CHASE u. MONTAGNA (1955) fanden, daß es erst im Anagenstadium III in der äußeren Wurzelscheide und im nicht keratinisierten Teil der Haarkuticula und im Mark auftritt, um im Katagen abrupt zu verschwinden. Ähnliche Veränderungen finden sich jedoch beim Menschen nicht (BRAUN-FALCO 1958 a).

Eine starke Aktivität an alkalischer Phosphatase zeigt sich bei Anagenfollikeln besonders in der Papille und im Bindegewebe um den untersten Follikelteil (JOHNSON u. BEVELANDER 1946; BUTCHER 1951; KOPF 1957; BRAUN-FALCO 1958; KLINGMÜLLER 1958). Dieser "Fermenttopf" schwindet im Katagen, und im Telogen markiert ein intensiv reagierender "Fermentball" am untersten Abschnitt des Haarstengels die alte Papille. Als Rest der vormals reichlichen Kapillerversorgung zieht ein letztes, kaum verzweigtes Gefäß zu ihr auf (KLINGMÜLLER 1958).

Die Talgdrüsen sind im Telogen- und frühen Anagenstadium am größten und nehmen dann etwas an Volumen ab (CHASE et al. 1953).

Naturgemäß unterliegt die mitotische Aktivität des Haarfollikels während des Zyklus den stärksten Veränderungen, ja diese ist es erst, welche den Großteil jener strukturellen Wandlungen herbeiführt. Während im reifen Anagenfollikel Mitosen fast ausschließlich im Bulbus auftreten (LEBLOND 1951), bilden sich in der Entwicklung auch an anderen Stellen Aktivitätszentren aus (BULLOUGH u. LAURENCE 1958). Auch im mitotischen Verhalten gleicht die Follikelpartie über der Talgdrüse der Oberflächenepidermis, während die untere ein charakteristisches Bild zeigt. Während des Telogenstadiums finden sich dort gar keine Mitosen.

Das Anagenstadium I ist gekennzeichnet durch plötzlich auftretende mitotische Aktivität der basalen Zellen des untersten Follikelteiles.

Während des Stadiums II und III lassen sich 5 Zonen unterscheiden:

1. eine basale Region mit hoher mitotischer Aktivität ringartig um die dermale Papille gelagert,
2. die Differenzierungszone ohne Mitosen,
3. eine Zone mit zentraler Haarbildung und mitotischer Aktivität der Peripherie zur Verlängerung des Haarfollikels in die Tiefe,
4. eine mitosenfreie Zone um den alten Haarkolben,
5. eine epidermisähnliche Partie mit leicht gesteigerter mitotischer Aktivität.

Im Anagen V und VI setzt mit dem Erreichen der größten Follikellänge die Aktivität der Zone 3 aus, und die Zone 5 zeigt dann wie die Epidermis eine subnormale Mitoserate (BULLOUGH u. LAURENCE 1958). Im späten Anagen VI sinkt die Mitoserate der Matrix bereits ab, ein endgültiger rascher Sturz geht den Veränderungen des Katagen unmittelbar voraus (OHNACKER 1960; BRAUN-FALCO 1962). Nach genauen Berechnungen von OHNACKER (1960) und BRAUN-FALCO (1962) sind in

der aktiven Haarmatrix der Maus in 4 Stunden 17 - 18 % aller Zellen in eine Mitose eingetreten, die 25 Minuten dauert. Jede Zelle teilt sich alle 22 Stunden.

Die mitotische Aktivität der Haarmatrix zeigt keinen Tagesrhythmus und keine Beeinflussung durch den Tätigkeitszustand des Tieres wie die der Epidermis und wird nur im Schock gebremst (BULLOUGH u. LAURENCE 1958).

V. Die Reaktion der Haarfollikel auf verschiedenartige Insulte

Um die Reaktionsweisen zu erkennen, die der Haarfollikel bei verschiedenen Einwirkungen auf seine Integrität zeigt, müssen die Veränderungen kurz betrachtet werden, die nach mechanischen, chemischen und thermischen Irritationen und solchen durch Strahlen auftreten. Die Rolle der Follikel in Wunden wurde oben berührt.

Daß Rasieren einen Einfluß auf das Haarwachstum haben könnte, wurde von TROTTER (1928) verneint, während KIM, HERRMANN u. SULZBERGER (1961) nach viermonatiger Rasur am Oberschenkel 6 Wochen lang einen erhöhten Prozentsatz von Anagenhaaren vorfanden.

Durch Epilation von Kolbenhaaren wird ein neuer, örtlich begrenzter Haarzyklus induziert (COLLINS 1918; SCHWANITZ 1938; RONY et al. 1953; CHASE 1954; BUTCHER 1959; OHNACKER I u. II 1960; BRAUN-FALCO 1962). Epilation während des Anagenstadiums bewirkt gleichmäßiges Nachwachsen. Im Telogenstadium wird der vorzeitige Übergang in eine neue Anagenphase hervorgerufen. Die Epilation läßt zunächst den Follikel zick-zack-artig zusammenschrumpfen, was jedoch keine ernsthafte Schädigung bedeutet (BUTCHER 1959).

Kleine locale Verletzungen, etwa durch Rasiermesserschnitt, erzeugen beim Kaninchen eng umschriebene Haarwachstumsbezirke, kenntlich an der Bildung von Pigmentflecken (LINSER 1925). Auch durch Massieren der Haut oder Schaben lassen sich solche Wachstumszentren hervorrufen (SCHWANITZ 1938; GHADIALLY 1958). Nach SCHWANITZ (1938) ist "die Auslösung der auf den Reizort beschränkten Mauser auf die bessere Ernährung und Durchblutung der gereizten Zellen von Matrix, Papille und Epithelstrang zurückzuführen". In der Umgebung von Wunden bei Kaninchen tritt gleichfalls ein beschleunigtes Haarwachstum auf (v.WALLENSTEIN 1950). Das so künstlich induzierte Haarwachstum verläuft genau wie ein natürlicher Zyklus. RONY et al. (1953) schlossen daraus, daß der Haarfollikel auf verschiedene Reize immer in derselben Weise antworten würde.

Auf größeren Transplantaten fallen die Haare nach der Verpflanzung aus. Sofern das Transplantat Anschluß an die Blutbahn gewonnen hat, setzt nach 2 Wochen ein neues Haarwachstum in den alten Follikeln ein (BILLINGHAM 1958). TROTTER u. DAWSON (1931) zeigten, daß die Wachstumsrichtung der Haare festgelegt ist. Sie ließen bei Meerschweinchen einen Hautlappen umgedreht einheilen. Die ehemals cranio-caudal wachsenden Haare behielten ihre jetzt künstlich caudo-craniale Richtung bei und glichen sich nicht der allgemeinen Strichrichtung an.

Künstliches Einfrieren der Haut mit Kohlensäureschnee tötet die Melanophoren des Follikels selektiv ab, so daß nur noch weiße Haare wachsen. Bei ausgedehnterer Schädigung bildet sich eine Nekrose aus. Doch können durch Einwandern von Epidermiszellen in Follikelreste diese neu aufgebaut werden (TAYLOR 1949).

Von chemischen Irritantien sind besonders die Carcinogene in ihrer Wirkung auf den Haarfollikel untersucht worden. SILBERBERG u. SILBERBERG (1943) fanden durch Methylcholanthren die mitotische Aktivität der Matrix stimuliert, doch waren auch regressive Veränderungen am Follikel nachweisbar. Der periodische Haarzyklus persistiert (WOLBACH 1951). Dringt nach Ausbildung eines Haarkanales oder nach Epilation Methylcholanthren bis zur Papille vor, so wird diese zerstört. Eine ordnungsgemäße Follikelregeneration wird dadurch unmöglich. Das obere Follikelsegment bleibt jedoch erhalten und reagiert auf den periodischen Wachstumsstimulus mit Größenzunahme und Talgdrüsenproduktion (WOLBACH 1951). GILLMAN et al. (1955 a) beobachteten nach Methylcholanthren Haarausfall und Epithelinvasionen in das Corium, die von einem intakten Bindegewebe in Haaranlagen umgestaltet wurden. Kombinierte Anwendung von Methylcholanthren und Röntgenstrahlen führt zur Zerstörung der Talgdrüsen, die nur von anagenen Follikeln neu gebildet werden (CHASE u. MONTAGNA 1951). Thalliumacetat verursacht in kleinen Dosen eine Verringerung der proliferierenden Matrixzellen und eine Verdünnung des Haares. Große Dosen zerstören das Haarwachstum bis zum Abklingen der Wirkung völlig, doch können neue Haarkeime vom Oberflächenepithel herabwachsen (BUTCHER 1959).

Intradermale Injektion der verschiedensten Enzyminhibitoren führt zum Stillstand des Haarwachstums oder zu reversiblen Haarverlust, was auf einer Teilungsunfähigkeit der Matrixzellen beruht (BRAUN-FALCO u. THEISEN 1959 a).

Die Cytostatica erzeugen eine Atrophie des Haarbulbus. Diese hat eine Verdünnung des Haarschaftes zur Folge mit Haarverlust durch Abbrechen an der am meisten verdünnten Stelle (van SCOTT et al. 1957). Die Schädigung des Follikels geht dem Ausmaß der gesetzten haematologischen Veränderungen parallel (CROUNSE u. van SCOTT 1960).

BRAUN-FALCO (1961) stellte die Wirkung der Cytostatica am Beispiel des Endoxans in 4 Phasen dar. In der "Degenerationsphase" atrophiert die Matrix. Die dermale Papille bleibt ungeschädigt, woraus eine gestörte Relation von Matrix und Papille resultiert. Der Bulbus bewegt sich katagenartig aufwärts. In der "Expulsionsphase" erfolgt eine völlige Atrophie mit trichomalacischer Veränderung der unteren Follikelpartie. Das Haar bricht ab und wird ausgestoßen, worauf die "Phase der leeren zellig-soliden Follikel" folgt. Da die Schädigung reversibel ist, schließt eine Regenerationsphase das Wirkungsbild der Cytostatica ab.

Ähnliche dysplastische Veränderungen können im Gefolge einer Röntgenbestrahlung auftreten. Die progressive Atrophie setzt 4 Tage nach der Bestrahlung ein und hängt von der applizierten Dosis ab, wie das natürlich auch bei den Cytostatica der Fall ist (van SCOTT u. REINERTSON 1957). Mit der Heilung eines nicht zu tiefen Röntgenulcus beginnt ein örtlich begrenzter neuer Haarzyklus, der nur weiße Haare hervortreten läßt (ARGYRIS 1954).

VI. Zur Frage der Neogenese von Haarfollikeln

"Reports on the new formation of hair follicles in repaired wounds should be accepted with caution" (MONTAGNA 1956). Doch sind die Beobachtungen über eine Neubildung von Haarfollikeln so zahlreich, daß an der Meinung, das Individuum bringe seinen gesamten Bestand an Follikeln mit auf die Welt, berechtigte Zweifel laut werden. Praktisch kann dieselbe jedoch nach wie vor als gültig angesehen werden. Fast alle widersprechenden Erscheinungen stellen nämlich durch künstliche Umstände bedingte Ausnahmen dar oder bieten nur unbedeutende Ansätze zu einer echten Follikelneubildung.

RIBBERT (1904) hat nach zahlreichen Abschabungen am Kaninchenohr die Bildung von Talgdrüsen und auch von dünnen Haarfollikeln aus Epithelzapfen beobachtet. GILLMAN u. PENN (1956 b) konnten in heilenden Wunden beim Menschen und bei verschiedenen Versuchstieren gelegentlich die Neogenese abnormer Follikel feststellen. KLIGMAN u. STRAUSS (1956) und KLIGMAN (1959) berichteten über die Entstehung neuer Follikel nach Dermabrasion von Aknenarben. Nach 2 Wochen sahen sie zylindrische Einwüchse von Epithel in die Tiefe, denen sich in der 3. Woche relativ atypische Papillen zugesellten, "being little more than circumscribed, relatively acellular zones of adult connective tissue identifiable because of their invaginated positions and not by morphologic characteristics" (KLIGMAN u. STRAUSS 1956). Nach 1 - 2 Monaten boten diese Einwüchse das Bild fertiger Lanugo-Haarfollikel im Anagenstadium.

Großen Auftrieb erhielt die Theorie der Neubildung von Follikeln in Wunden durch die Mitteilungen von BREEDIS (1945). Er verhinderte die Kontraktion von tiefen Excisionen am Kaninchenrücken durch Anwendung einer Schutzkammer und beobachtete die Ausbildung von radiären Verdickungen im regenerierten Epithel von randständigen Follikeln aus mit späterer Auflösung in Knospen und Weiterentwicklung zu Haarfollikeln. Die Bildung der Papillen erfolgte hierbei aus dem Granulationsgewebe.

Diese Befunde konnten von STRAILE nicht bestätigt werden (1958, 1959). Nach seiner Anschauung sind die Schutzkammern nicht zur Verhinderung der Wundkontraktion geeignet und die beobachteten Follikel vom Randgebiet her eingewandert. BILLINGHAM u. RUSSELL (1956) sahen jedoch auch bei nicht vollständiger Kontraktion von Kaninchenwunden unter Verbänden nach 1 - 2 Monaten die Produktion weißer, feiner Haare aus neuentstandenen Follikeln in einer chronisch entzündeten und ödematösen Haut.

In den durch Methylcholanthren erzeugten hypertrophischen Epithelwucherungen wurden von SILBERBERG u. SILBERBERG (1947) und auch von GILLMAN et al. (1955 a) Anzeichen für eine Neubildung von Haarfollikeln entdeckt, während WOLBACH (1951) diese Erscheinung vermißte.

TAYLOR (1949) berichtete von der Bildung neuer Haarkeime aus der regenerierten Epidermis nach Kälteeinwirkung. LACASSAGNE u. LATARJET (1946) sahen ein solches Verhalten bei neugeborenen Mäusen, denen sie durch UV-Licht Hautnekrosen beigebracht hatten. Immer nur einige der Epidermissprosse sollen sich in Haarfollikel verwandelt haben, während die meisten wieder abgebaut wurden.

VII. Die mitotische Aktivität in der Epidermis und ihre Abhängigkeit von endogenen und exogenen Einflüssen

In der menschlichen Epidermis benötigt eine Zelle zur Wanderung und Wandlung aus dem Str. basale bis zum obersten Str. corneum 15 - 38 Tage (EHRING 1962). Ähnliche Werte fanden STOREY u. LEBLOND (1951) bei der Ratte. Der Zellersatz verläuft jedoch an den verschiedenen Körperteilen parallel der Beanspruchung dieser Gebiete unterschiedlich schnell. Wo erhöhte Abnutzung stattfindet, ist die Basalfläche durch Reliefbildung vergrößert (FULAR 1955).

Die relativ geringe Zahl an Mitosen, die man in der normalen Epidermis findet, veranlaßte zu der Annahme, daß noch andere Mechanismen für den Nachschub an Zellmaterial vorhanden sein müßten. ANDREW u. ANDREW (1949) beschrieben die Umwandlung von Lymphocyten in Epithelzellen. Aber schon FLEMMING (1884) erhärtete die Ansicht, daß allein Mitosen der Epidermiszellen für deren Erhalt dienen, indem er an stärker beanspruchten Stellen eine erhöhte Anzahl derselben nachwies. THURINGER (1924) betonte, daß als

eigentliches Str. germinativum nicht nur die Basalschicht, sondern zugleich das Str. spinosum anzusprechen sei. Genauere Nachprüfungen an der Maus haben ergeben, daß der Prozentsatz in Teilung stehender Zellen in den supra-basalen Schichten dem im Str. basale in der Tat nahe kommt (COWDRY u. THOMPSON 1944). Er ist jedoch dort stärkeren Schwankungen unterworfen als in der Basalschicht (LOEB u. HAVEN 1929). PINKUS (1951, 1952) konnte auch mit der Strip-Methode die Provozierbarkeit epidermaler mitotischer Aktivität beweisen und zeigen, daß bei Regenerationsvorgängen besonders die suprabasalen Mitosen vermehrt sind.

Die Abhängigkeit der mitotischen Aktivität von verschiedenen Einflüssen ist bei der Maus in den letzten Jahren von BULLOUGH eingehend untersucht worden. Die Mitoserate zeigt im Tagesverlauf 2 Maxima, in der Frühe und nachmittags, und 2 Tiefpunkte mittags und abends (BULLOUGH 1948 a). Der Anstieg der Mitosenzahl geht dem Glycogengehalt der Zellen parallel, was besonders im Schlaf deutlich wird (BULLOUGH u. EISA 1950). Dabei ist der Kohlenhydratgehalt der Zellen und nicht der Blutzuckerspiegel entscheidend (BULLOUGH 1949 b). Mit sinkender Umgebungstemperatur fällt auch die Mitoserate ab (BULLOUGH 1949 a). Desgleichen verursacht körperliche Belastung einen Mitosenabfall (BULLOUGH 1948 b). Bei unreifen Tieren liegt die Mitoserate allgemein höher als bei reifen, steigt jedoch im mittleren Alter noch einmal an, um bei senilen Tieren wieder abzufallen. Entsprechend verhält sich die Bewegungslust der Tiere (BULLOUGH 1949 c).

Beim Meerschweinchen ist die Altersabhängigkeit der Mitoserate von LOEB u. HAVEN (1929) untersucht worden. In der Basalschicht finden sich nach Angabe dieser Autoren gleichviel Zellen in Mitose, in höheren Schichten jedoch bei jüngeren Tieren weniger. Bei reifen Tieren

nimmt die proliferative Aktivität mit steigendem Gewicht und Alter ab. Die an mehreren Körperstellen untersuchten Mitosen schwanken an Zahl zwischen 0,38 und 5,32 pro mm Epidermis. Bei weiblichen Tieren liegt die Mitoserate allgemein etwas niedriger als bei männlichen und zeigt zyklussynchrone Schwankungen (LOEB u. HAVEN 1927).

Wie schon erwähnt, wirken sich die genannten Einflüsse nicht auf die gesteigerte mitotische Aktivität an Wunden (BULLOUGH 1957) und auch nicht auf die in der Haarmatrix aus (BULLOUGH u. LAURENCE 1958).

Bedeutende Schwankungen zeigt die mitotische Aktivität in Verbindung mit dem Haarzyklus auch in der Epidermis bei der Maus. Diese Beziehung zeigt sich noch nicht bei den ersten 2 Haarzyklen (KLINKEN-RASMUSSEN 1954 a u. b). Später wird die Epidermis im frühen Anagen hyperplastisch, um schon im späten Anagen wieder dünner zu werden (CHASE et al. 1953). Neuerdings sind diese Verhältnisse eingehend von OHNACKER (1960) und BRAUN-FALCO (1964) dargestellt worden. Mit Beginn des Haarzyklus (Anagen I) steigt die Mitosenzahl in der Epidermis an und führt zu einem vielschichtigen Aufbau. Im Anagen V sinkt die Mitoserate wieder, im Katagenstadium erfolgt ein weiterer rapider Abfall. Schon in der 2. Telogenhälfte läßt sich erneut eine leichte Dickenzunahme der Epidermis bemerken.

VIII. Der Kontrollmechanismus der mitotischen Aktivität

Wie Versuche in vitro ergeben, finden Mitosen nur in einem Milieu statt, das genügend Sauerstoff und Kohlenhydrate enthält. Auch in vivo zeigt sich eine deutliche Parallelität zwischen Kohlenhydrataufnahme eines Gewebes und mitotischer Aktivität. Die durch Zellatmung und

Glycolyse gewonnene Energie wirkt jedoch nur in der Antephase stimulierend. Ist die Mitose einmal in Gang gekommen, so läuft sie nach Art einer Alles-oder-Nichts-Reaktion zu Ende. Die Wirkung von Mitosegiften läßt sich durch ihren drastischen Eingriff in den Kohlenhydrat-metabolismus z.T. mit erklären. Entsprechend wirken auch Hormone, die dem Gewebe Glucose entziehen wie das Adrenalin mitosehemmend, oder wie die Glucocorticoide, welche die Kohlenhydratausnutzung beeinflussen, und ACTH, das die Sekretion der Glucocorticoide fördert. Die mitotische Aktivität steht demnach unter dem Einfluß von bestimmten Hormonen, der Nährstoffversorgung und noch speziellen Gewebsfaktoren (BULLOUGH 1952).

Die Sauerstoffabhängigkeit erklärt vielleicht auch die Tatsache, daß in den höheren Epidermisschichten Mitosen normalerweise nicht mehr auftreten. Nach FERREIRA-MARQUES u. PARRA (1960) gewinnen die Zellen des Str. granulosum, lucidum und corneum nämlich ihre Energie nicht durch Atmung, sondern allein durch Gärung, so daß sie als Str. anoxybioticum dem tieferen Str. oxybioticum gegenübergestellt werden können.

Die Wirkung der Hormone auf die mitotische Aktivität kann z.T. über eine Beeinflussung des Glucokinasesystems verstanden werden (BULLOUGH 1955). Da es das Enzymsystem mit der geringsten Aktivität in der Zelle ist, könnte durch eine Funktionssteigerung dieses einen Systems der Energiegehalt der Zelle erhöht werden. Diese Wirkung kann von Insulin und den Oestrogenen erwartet werden. Hemmende Hormone haben einen komplexeren Eingriff in Glycolyse, Atmung und Energieübertragung.

Aus der Tatsache, daß die Organe in der Ontogenese nicht unbeschränkt wachsen, kann auf einen Stoff geschlossen werden, der, von den Organen selbst sezerniert, ihre Weiterbildung hemmt (BULLOUGH 1955). Auf das Vorhandensein

gewebsspezifischer Stoffe zur Kontrolle der mitotischen Aktivität weist auch die Möglichkeit hin, durch geeignete Maßnahmen Mitosen nur in ganz bestimmten Geweben zu entfachen, z.B. getrennt in Epidermis, Dermis und Hypodermis (BULLOUGH u. LAURENCE 1960). Den Haupteinfluß auf die Mitoserate dürften demnach Hormone und locale Stoffe ausüben. Solche lokalen Stoffe mit strenger Gewebsspezifität, die eine inhibitorische Wirkung auf die Teilungsneigung der Zellen haben, sind in einem wasserlöslichen, Hitze-labilen Zellextrakt erhalten worden (BULLOUGH 1962). Ein Gewebe ohne lokalen Inhibitor ist in seiner hohen Mitoserate nicht mehr weiter zu beeinflussen. Daher zeigen dort (z.B. Haarmatrix) auch die Mitosen keinen täglichen Zyklus oder ähnliche Schwankungen. Wo ein mittlerer Gehalt an localer Inhibitorsubstanz und entsprechend eine mäßige Mitosefrequenz vorhanden ist (z.B. Epidermis), werden sich hormonale Einflüsse geltend machen und einen gewissen Mitosezyklus entstehen lassen können. In Geweben mit hohem Gehalt an Mitoseinhibitorstoff (z.B. ruhende Haarwurzeln) werden keine Teilungen stattfinden können.

Die beiden Möglichkeiten einer Epidermiszelle, entweder für die Mitose spezifische Proteine zu synthetisieren oder solche für die Keratinisierung, können durch die Annahme von 2 Typen der Transfer-RNS erklärt werden, deren Bildung von der chromosomalen DNS ausgeht. Die Konzentration der epidermisspezifischen Inhibitorsubstanz könnte den Faktor darstellen, der entscheidet, welche Transfer-RNS und damit welche Proteine gebildet werden. BULLOUGH (1962) stellt auf diesen Grundgedanken die Hypothese auf, daß, solange die Konzentration an spezifischem epidermalem Inhibitor hoch genug ist, die Zellen fortfahren mit der Produktion typischer epidermaler Proteine. Sobald die Inhibitorkonzentration fällt, kehren die Zellen zu ihrer Grundfunktion zurück, die für eine Teilung benötigten

Proteine zu synthetisieren. Diese Proteine sind wahrscheinlich in allen Zellen gleichartig, während der locale Inhibitor gewebsspezifisch ist. Daher kann seine Hauptfunktion vielleicht eher in der Anregung zur Gewebsdifferenzierung gesehen werden, während seine Mitosenregelungsfunktion nur eine Begleiterscheinung darstellt.

B. M a t e r i a l u n d M e t h o d e n

Wie aus der Literaturübersicht hervorgeht, ist die Bedeutung der Haarfollikel bei der Heilung oberflächlicher Wunden durch mehrere Autoren klargelegt worden. Die entsprechenden Untersuchungen wurden unter dem Blickpunkt der Erforschung der Wundheilungsvorgänge angestellt. Demzufolge wurde die Gesamtreaktion der Haarfollikel auf einen solchen Eingriff in das geordnete Gefüge der Haut wenig beachtet. Es erscheint daher notwendig, das Verhalten dieser Hautanhangsgebilde insbesondere auch was die nicht direkt zur Wundheilung beitragenden Vorgänge anbelangt, weiter zu studieren. Zu diesem Zweck wurden Untersuchungen mit der doppelten Fragestellung durchgeführt

1. in welcher Form beteiligt sich der Haarfollikel an der Regeneration eines oberflächlichen Hautdefektes?
2. wie reagiert das Gesamtgefüge des Follikels auf den Reiz einer solchen Wundsetzung?

Zunächst muß auf die Grundlagen der angewendeten Methoden eingegangen werden.

I. Über Eigenheiten von angewendeten Methoden

1. Zur Polysacchariddarstellung mit der PAS- und der Hale-PAS-Reaktion

Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion nach McMANUS (1948) beruht auf einer oxydativen Spaltung von -CHOH-CHOH- ,

-CHOH-CHNH₂- und von -CH=CH- Bindungen durch die Perjod-säure und der Farbreaktion entstehender Aldehyde mit dem Schiff'schen Reagens. Der Reaktionsverlauf mit seinen Variationen ist eingehend von GEDIGK (1952) und BRAUN-FALCO (1954) dargestellt worden.

Im histologischen Schnitt werden durch die PAS-Reaktion ihrem Gehalt an den oben genannten Gruppen entsprechend Polysaccharide, saure und neutrale Mukopolysaccharide, Glyco- und Phospholipide, bestimmte Eiweißkörper und Lipide mit ungesättigten Carbonsäuren angefärbt (GEDIGK 1952; BRAUN-FALCO 1954, 1961).

Über die mit der PAS-Methode an der Haut erzielten Reaktionsbilder ist von BRAUN-FALCO (1954, 1957, 1958 a, 1961), BRAUN-FALCO u. RATHJENS (1954), STEIGLEDER (1957) und GRAUMANN ((1964) umfassend berichtet worden. In der Epidermis findet sich gegen Diastase resistentes PAS-positives Material auf Zelloberflächen, in den Interzellularräumen in homogener und granulärer Anordnung (WISLOCKI et al. 1951). Es handelt sich hier um die Bizzozeroschen Knötchen und um eine Art zementierender Grundsubstanz (BRAUN-FALCO 1954).

Durch das Verschwinden der Reaktion nach Einwirken von Speichel und Diastase gibt sich das Glycogen zu erkennen. Es findet sich in der Basalschicht nur unter pathologischen Bedingungen (BRAUN-FALCO 1954; STEIGLEDER 1957). Im Str. spinosum kann mehr in den oberen Zellagen auch normalerweise diffus verteiltes Glycogen gefunden werden. Str. granulosum und corneum sind immer frei. Das bei Parakeratose auftretende PAS-reaktive Material ist gegen Amylase, Hyaluronidase und Streptokinase resistent und kann nicht näher definiert werden (BRAUN-FALCO 1954).

An den Haarfollikeln stellt sich besonders die glycogenreiche äußere Wurzelscheide im mittleren Drittel stark dar. In der inneren Wurzelscheide enthalten nur selten Zellen der Henleschen Schicht Glycogen, mehr findet sich in der Haarcuticula, in Rinde und Mark vor der Keratinisierung.

Allgemein ist Glycogen nie in mitotisch aktiven und in verhornenden Zellen darstellbar (BRAUN-FALCO 1954, 1958 a; STEIGLEDER 1957). Auf die von MONTAGNA et al. (1952) beschriebene fibrilläre Anordnung des Glycogens in den Zellen der äußeren Wurzelscheide wurde oben hingewiesen. In den Talgdrüsen findet sich Glycogen höchstens in den basalen Zellen und Ausführungsgängen (BRAUN-FALCO 1954). In den Schweißdrüsen ist Glycogen an inter- und intrazellulären Canaliculi angehäuft (MONTAGNA et al. 1952). Der aus einer homogenen und einer fibrillären Komponente bestehende subepidermale Grenzstreifen stellt sich mit der PAS-Reaktion besonders gut dar (BRAUN-FALCO 1954, 1957). Die Grundsubstanz und die Kollagenfasern reagieren mäßig.

Zusammenfassend läßt sich der Ausfall der PAS-Reaktion an der Haut nach BRAUN-FALCO u. RATHJENS (1954) folgendermaßen angeben:

Str.corneum	Orthokeratose -	Erythrocyten	++
	Parakeratose ++	Mastzellen	-/++
Haarkeratin	(+)	kollagene Fasern	+
innere Wurzelscheide	(+)	elastische Fasern	(+)
intrazelluläres Glycogen	+++	reticuläre Fasern	++
subepiderm.Grenzstreifen	+++		
M.arrect.pil.	+++		

Zum Studium quantitativer Veränderungen der Grundsubstanz ist die kombinierte Hale-PAS-Reaktion nach RITTER u. OLESON (1950) besonders geeignet (BRAUN-FALCO 1958 b). Die Hale-Methode, beruhend auf der Bindung kolloidalen Eisens durch saure Gruppen und nachfolgende Darstellung mit der Berliner-Blau-Reaktion, ist nicht für saure Mukopolysaccharide spezifisch (MÜLLER 1955). Es werden saure Ester, besonders Schwefel- und Phosphorsäureester, die Carboxylgruppen tragenden Uronsäuren und die Monoaminodicarbonsäuren enthaltenden Proteine, also Polyuronide, Polysaccharid-Schwefelsäureester, Polynucleotide, Phosphoproteine und Phosphorlipide dargestellt (IMMERS 1954). Im Bindegewebe hat das Chondroitinsulfat B den größten

Anteil an der Reaktion (BRAUN-FALCO 1958 b). Mit der Hale-PAS-Methode ergibt sich an normaler Haut folgendes Bild (BRAUN-FALCO 1958 b):

Das Str. corneum bleibt ungefärbt, die Keratohyalinkörnchen des Str. granulosum sind Hale-positiv. Größere Glycogenmengen sind eindeutig PAS-positiv, also rot. Der subepidermale Streifen erscheint als rotes Band. Direkt unter der Epidermis, um Gefäße, Haarfollikel und Schweißdrüsen befindet sich eine Anreicherung Hale-positiven Materials. Es handelt sich um den Fasersystemen aufgelagerte Grundsubstanz. Im tiefen Str. papillare und im Str. reticulare überwiegt der Rotfarbton der schwach PAS-reaktiven Kollagenfasern, die von wenig Hale-positiver, gelegentlich faserig strukturierter Grundsubstanz umgeben sind.

2. Alkalische Phosphatase in normaler Haut und bei Wundheilungsvorgängen

Die Darstellung der alkalischen Phosphatase als eines wichtigen Enzymes im Kohlenhydratstoffwechsel und Nucleinsäureumbau nach GOMORI (1939) ergibt in der Haut ein charakteristisches Aktivitätsmuster, das bei verschiedenen Spezies variieren kann (MONTAGNA u. ELLIS 1962). Eine eingehende Beschreibung der Ergebnisse ist von KOPF (1957) gegeben worden. Bei der Beurteilung der erhaltenen Bilder ist zu beachten, daß Anwesenheit von Pigment, praeformierten Calciums, spontaner Substraterfall oder bakterielle Hydrolyse des Substrates, außerdem die Absorption von Kobalt durch bestimmte Strukturen wie Keratin und Muskulatur eine positive Reaktion vortäuschen können, und daß durch Diffusionsvorgänge auch die Lokalisation der echten Aktivität verfälscht werden kann. Durch Heranziehung verschiedener Kontrollmethoden läßt sich das Reaktionsbild der Haut folgendermaßen interpretieren (BUNTING u. WISLOCKI 1948; KOPF 1957; BRAUN-FALCO 1961):

1. Str. corneum: schwache pseudopositive Reaktion
2. Str. lucidum: negativ
3. Str. granulosum: pseudopositive Reaktion der Granula
4. Str. spinosum und basale: negativ
5. Bindegewebe: negativ
6. Gefäße: positive Reaktion in Kern und Plasma des Endothels von Kapillaren, größere Gefäße reagieren nicht
7. Glatte Muskulatur: geringe pseudopositive Reaktion
8. Nerven: negativ
9. Talgdrüsen: geringe positive Reaktion in Kernen und Plasma der germinativen Schicht
10. Ekkrine Schweißdrüsen: positive Reaktion in lumen-abgewandten und myoepithelialen Zellen
11. Apokrine Schweißdrüsen: gleichmäßige Reaktion in allen Zellen
12. Subcutanes Fett: negativ

Im primitiven Haarkeim ist alkalische Phosphatase darstellbar, verschwindet aber mit der Verlängerung der Anlage aus den epithelialen Zellen (JOHNSON u. BEVELANDER 1946). Stärkere Aktivität tritt dann in der Papille und im Bindegewebe des Haarbalges um den Bulbus herum auf. Im Haarfollikel selbst findet sich später nur noch im mittleren Teil der äußeren Wurzelscheide geringe Reaktion bei einigen Spezies (JOHNSON u. BEVELANDER 1946; KOPF 1957; BRAUN-FALCO 1958 a; KLINGMÜLLER 1958; MONTAGNA u. ELLIS 1962). Die direkt oberhalb des Bulbus beginnende Reaktion der Henleschen Schicht und die der Huxleyschen Schicht der inneren Wurzelscheide weiter distal ist pseudopositiv, ebenfalls die des Haarmarkes (KOPF 1957). KLINGMÜLLER (1958) beschrieb eine kegelförmige fermentaktive Zellkappe um den Bulbus und in der Papille das Kapillarknäuel in einem wenig fermentaktiven Zellsystem gelegen innerhalb eines tief-schwarzen Balles, der sich nach oben in das eigentliche Haar verliert. Im Katagenstadium geht der "Fermentball" seines innigen Kontaktes mit dem Haarschaft verlustig, um im

Telogen als Anhängsel am untersten Abschnitt des Epidermiszapfens zu erscheinen. Größe und Vascularisierung der Papille stehen meist im umgekehrten Verhältnis zur Stärke des Reaktionsausfalls (MONTAGNA u. ELLIS 1962).

Über die Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase in verschiedenen Gewebeelementen bei der Wundheilung wurde schon oben berichtet. Eine solche verstärkte Reaktion findet sich allgemein auch bei chronisch entzündlichen Prozessen (MONIS u. RUTENBERG 1960). RAEKALLIO (1961) beobachtete bei Meerschweinchen schon 8 - 16 Stunden nach einer Excision das Auftreten von Wanderzellen mit starker Reaktion im Wundgebiet. In frühen Phasen sind fast ausschließlich polymorphkernige Leucocyten Träger dieser Aktivität (FELL u. DANIELLI 1943). Sie zeigen ihre Aktivität nur im Plasma (MONIS u. RUTENBERG 1959) und treten wahrscheinlich deshalb so besonders deutlich hervor, weil die Aktivität der alkalischen Leucocyten-phosphatase bei jeder Leucocytose erhöht ist (VALENTINE u. BECK 1951). Die Reaktion in Wanderzellen tritt schon nach wenigen Tagen zurück gegen die steigende Aktivität im Granulationsgewebe, die mit der Kollagenfaserbildung einhergeht und oben genauer betrachtet wurde.

3. Die Colcemid-Methode zur Mitosendarstellung

Nach der Entdeckung von DUSTIN (1925), daß bestimmte Substanzen eine zerstörende Wirkung speziell auf den Zellkern ausüben, wurde bald der Schluß gezogen (DUSTIN 1929), daß diese Stoffe möglicherweise zur therapeutischen Beeinflussung unerwünschten Wachstums und auch zum Studium von Problemen der Cytoregulation geeignet seien. Als besonders günstiges Kerngift, das eine Verhinderung oder Verzögerung der indirekten Kernteilung verursacht, wurde das Colchicin erkannt.

DUSTIN selbst beschrieb die Wirkung des Colchicins folgendermaßen: (1934): "Après une prophase très courte, la membrane nucléaire disparaît, le cytoplasme devient très turgescent, et les chromosomes s'agglutinent en une masse irrégulière très chromophile. Les mitoses s'immobilisent alors dans cet état et pour une durée que l'on peut approximativement fixer à 24 h. ...Après cette phase de condensation chromosomiale, nous voyons les cellules qui ont résisté au toxique, achever leur caryocinèse: les chromosomes se séparent à nouveau, redeviennent distincts, les figures achromatiques réapparaissent, l'ascension chromosomiale se poursuit et enfin la plasmodérière s'achève". SENTEIN (1943 a u. b) hat die Colchicinwirkung bei Amphibien untersucht und erkannt, daß die Substanz in verschiedenen Geweben verschiedener Tiere immer die gleichen Veränderungen hervorruft. Er stellte fest: "L'action de la colchicine obéit à une loi extrêmement générale, qu'elle se place en un point précis du cycle mitotique ..."

In der Folgezeit ist Colchicin zur Mitosendarstellung häufig verwendet worden, wobei es galt, bei den verschiedenen Versuchstieren die geeignete Dosierung und Einwirkungszeit herauszufinden. Sehr wichtig ist die Feststellung, daß durch das Colchicin die natürliche Mitosenfrequenz nicht verändert wird, sondern daß lediglich die in einem Zeitraum von 4 - 6 Stunden anlaufenden Mitosen angehalten und so besser erfaßt werden können (BULLOUGH 1949). Die Wirkung setzt sogleich nach der Injektion ein (STOREY u. LEBLOND 1951). Wie schon aus den DUSTINschen Ausführungen hervorgeht, werden die Mitosen in der Metaphase abgestoppt. Später, schon nach 5 Stunden, können sich einige Teilungen fortsetzen (BULLOUGH 1949), so daß auch vereinzelt Ana- und Telophasen nach dieser Zeit gefunden werden können. Nach 6 Stunden kann möglicherweise

durch toxische Stoffwechselprodukte des Colchicins eine Senkung des Blutzuckerspiegels und nervöse Depression des Versuchstieres zum Schock, zumindest aber zu einer Entstellung der wahren Mitoseverhältnisse führen (BULLOUGH 1949). Es empfiehlt sich daher, die Gewebsentnahmen 5 Stunden nach der Colchicininjektion vorzunehmen. In neuerer Zeit ist es in Form des Desacetylmethylcolchicins (Colcemid^(R)) mit Erfolg angewendet worden (OHNACKER 1960; BRAUN-FALCO 1962, 1964). Dabei ergab sich nach 5-stündiger Einwirkungszeit bei der Maus, daß die Zahl der darstellbaren Mitosen auf das Zehnfache des unbehandelten Zustandes ansteigt, jedoch keine Entstellung der wirklichen Verhältnisse erfolgt. Als Dosierung wurde bei Mäusen und Ratten meist 0,1 mg/100 g Körpergewicht gewählt. Bei den etwa 400 - 500 g schweren Meerschweinchen hat sich uns die relativ höhere Gabe von 2 mg als geeignet erwiesen.

II. Das normale histologische Bild der Meerschweinchenhaut

Als Basis für die unten mitzuteilenden Beobachtungen soll das histologische Bild der Meerschweinchenhaut an der untersuchten dorso-lateralen Region geschildert werden, wie es sich im unversehrten Zustand darstellt. An anderen Rumpfreionen sind die Verhältnisse grundsätzlich gleich, doch schwankt die Dicke der einzelnen Schichten weitgehend. Die angegebenen Werte beziehen sich nur auf die dorso-laterale Hautregion. Die Schilderung soll die früheren Beschreibungen von BILLINGHAM u. MEDAWAR (1948) ergänzen.

Die Meerschweinchenhaut weist eine deutliche Dreischichtung auf: 1. Epidermis, 2. Corium, 3. Panniculus carnosus. Über die Größenverhältnisse gibt die folgende Tabelle Anhaltswerte. Dabei wurden die etwas abweichenden Daten beim frischen Präparat, wie sie sich am unfixierten Kryostatschnitt finden lassen, und die des fixierten Paraffinschnittes gegenübergestellt.

Tabelle 1

Größenverhältnisse an der Meerschweinchenhaut
(Die Zahlen sind Mittelwerte aus 5 Einzelmessungen an
der dorso-lateralen Rumpfregeion)

	Formalinfixierter Paraffinschnitt	unfixierter Kryostatschnitt
Gesamte Haut	1,79 mm	2,88 mm
Epidermis		
gesamt	54 μ	71 μ
Str.corneum	27,4 μ	43,2 μ
Corium	1,48 mm	1,62 mm
elastische Fasern		
oberflächlich bis	0,26 mm	
Pann.carnosus	0,4 mm	1,1 mm
Haarfollikel		
Tiefe		
anagen	0,78 mm	1,06 mm
telogen	0,47 mm	0,56 mm
Länge		
anagen	1,45 mm	1,41 mm
telogen	0,86 mm	0,82 mm
Entfernung	0,57 mm	0,56 mm

Der unverhornte Anteil der Epidermis besteht aus 2 - 4 Zellagen. Str.basale und Str.spinosum sind morphologisch nicht unterscheidbar. Die Kerne sind in allen Schichten mehr quer-oval gelagert, relativ chromatinarm mit 2 deutlichen Nucleolen. Das Str. granulosum ist einschichtig und sehr flach ausgezogen. Das Str. corneum lagert sich in locker gepackten Lamellen auf. Über die normalen Dimensionen der Haarfollikel gibt folgende Tabelle Auskunft, deren Zahlenangaben wiederum nur als Anhaltswerte gedacht sind, da die Variationsbreite erheblich ist.

An der unversehrten Haut finden sich in der Epidermis eines Meerschweinchens, dem 5 Stunden vor Entnahme des Präparates 2mg Colcemid injiziert wurden, 1-2 Mitosen in der Länge von 1 mm eines 7 μ dicken histologischen Schnittes. Man findet diese Mitosen ausschließlich im Str. basale, das sich damit als die Keimschicht an der normalen Haut darstellt.

Tabelle 2

Dimensionen der Haarfollikel

(Die Zahlenangaben sind Mittelwerte aus 5 Einzelmessungen an Haarwurzeln der dorso-lateralen Rumpfregeion)

<u>Anagen</u>	Durchmesser (μ)	Zellagen
Bulbus		
gesamt	114	
Papille	29,2	
Matrix	43,2	9,2
Mitte		
gesamt	110,4	
äuß.Wurzelsch.	16,0	2,6 flach
inn.Wurzelsch.	9,8	2,0 flach
Haarrinde	9,9	2,4 sehr flach
Haarmark	34,5	2,0 locker gepackt
supraseboglandulär:		
gesamt	98,6	
äuß.Wurzelsch.	24,1	3,4
inn.Wurzelsch.	endet 0,2 mm unterhalb des Follikelostiums	
Talgdrüsen	23,1	10 Zellen im Gesamtquerschnitt

Telogen

Haarkolben	33,8	
epitheliale Umkleidung des Haarkolbens	13,7	1,8 kubisch
Mitte:		
Wurzelscheide	17,3	2,4
Haar	34,2	ohne erkennbaren Zellcharakter
supraseboglandulär:		
Wurzelscheide	14,7	2,4

Die Mitosen der Haarbulbi liegen im histologischen Schnitt unterhalb des "critical level" (MONTAGNA 1956), einer Linie, die eigentliches Matrixgebiet und Transformationsgebiet abgrenzt. Sie verläuft durch den größten Durchmesser der dermalen Papille. Im Bulbus eines anagenen Follikels lassen sich 6 - 14 Mitosen erkennen, aber auch

in den einen Haarkolben umgebenden Wurzelpartien können gelegentlich noch 1 - 2 Mitosen gefunden werden. An Stellen, an denen wieder ein neuer Bulbus in die Tiefe wandert, findet man in seinem Verlauf vom Haarkolben her bis zu 8 Teilungsfiguren. In den suprasedimentären Follikelpartien lassen sich im Bereich der äußeren Wurzelscheide und der Talgdrüse bei anagenen 3 - 4, bei telogenen Follikeln auch 2 - 3 Mitosen ausmachen.

Der bindegewebige Anteil der Meerschweinchenhaut (Corium) besteht aus einem durch alle Richtungen des Raumes verflochtenen Maschenwerk dicker kollagener Fasern, zwischen denen einige Fibrocyten mit kleinen spindeligen Kernen gelagert sind. Die Faserstruktur ist dicht unterhalb des Epithels um geringes feiner in einer Schicht von etwa 0,2 - 0,3 mm. Auch finden sich hier mehr zellige Elemente eingelagert. Diese Zone als Str. papillare von dem darunter gelegenen Str. reticulare abgrenzen zu wollen, erscheint jedoch nicht begründet, einmal weil überhaupt keine Papillen ausgebildet sind, zum anderen wegen der Geringfügigkeit der strukturellen Unterschiede.

Ein echter Haarbalg ist kaum auszumachen. Die Haarfollikel werden in die Tiefe nicht von einer dichter gewebten Zone des Bindegewebes begleitet, allenfalls von einer außerordentlich dünnen die kapillaren beherbergenden Lage. Sie dringen von einer feinen Basalmembran umgeben in das grobe Kollagenfasergeflecht ein. Dieses weist nach der Präparation weite Spalträume auf.

Elastische Fasern finden sich nur in einer oberflächlichen Zone bis 0,2 mm unterhalb des Epithels, wo sie die oberen Follikelpartien besonders dicht mit feinen Aufzweigungen umspinnen. Unter der Kollagenfaserschicht leitet zur Muskellage ein lockeres Bindegewebe mit eingelagerten Fettzellen über, in dem große Blutgefäße und Lymphbahnen verlaufen. Kleinere Gefäße steigen durch die Faserschicht bis nahe unter das Epithel auf.

Der Panniculus carnosus besteht aus 8 - 10 Lagen quergestreifter Muskelfasern.

Mitosen lassen sich unter den Bindegewebszellen auch bei Colcemidanwendung nicht entdecken.

Mit der PAS-Methode nach McMANUS stellt sich besonders das Glycogen in der äußeren Wurzelscheide anagener Haarfollikel von dicht oberhalb des Bulbus bis etwa zur Grenze von oberem und mittlerem Drittel des Follikels dar, weniger bis gar nicht bei telogenen Haarwurzeln. Geringe Mengen finden sich auch im Haarmark im mittleren Drittel der Follikel. Außerdem heben sich der subepidermale Grenzstreifen und die M. arrect. pil., die Gefäßwände und Partien der quergestreiften Muskelfasern ab. Das kollagene Bindegewebe zeigt einen schwachen Reaktionsausfall, ebenso das lockere Gewebe der Haarpapillen. Die anderen Gewebs-teile bleiben ungefärbt. Hale-positiv zeigt sich das Oberflächenepithel, ganz besonders das Str. granulosum, die innere Wurzelscheide, das Haarmark im oberen Follikel-drittel und Teile der quergestreiften Muskulatur. Das gesamte kollagene Bindegewebe nimmt bei der kombinierten Hale-PAS-Reaktion einen violetten Farbton an, die Kerne sind blau.

Die Reaktion auf alkalische Phosphatase ergibt eine starke Schwärzung der Haarpapillen. Besonders heben sich die Papillen der kleinen telogenen Follikel hervor. Diejenigen der großen anagenen Haare reagieren vorwiegend an den Randpartien massiv und granulär im Zentrum. Außerdem zeigen die basalen Talgdrüsenanteile und die Kapillärwände deutlichen Reaktionsausfall. Die äußere Wurzelscheide zeigt nur gelegentlich geringe Bräunung. Die Reaktion des Haarmarks und der inneren Wurzelscheide, sowie die längs des Str. granulosum sind als pseudopositiv anzusehen (KOPF 1957).

III. Ausführung und Auswertung der Versuche

Mit dem oben genannten Ziel wurden die folgenden Versuche angestellt.

Albinomeerschweinchen beiderlei Geschlechts aus der gleichen Zucht mit einem Gewicht von ca. 500 g wurden in Gruppen zu 5-8 Tieren in Ställen von ca. 0,5 x 0,75 m bei einer Temperatur von 18° C gehalten. Sie wurden einmal täglich mit Altromin ^(R)-Mischfutter und Wasser versorgt.

Zum Versuch wurde lateral an der Dorsalseite nach Rasur in Äthernarkose mit einer Rasierklinge eine Fläche von ca. 4x4 cm abradiert, bis diese gleichmäßig blutig tingiert war. Durch diese Abrasion wurden die Epidermis und die oberen Coriumschichten entfernt. Die Follikel waren, wie die histologische Kontrolluntersuchung aufdeckte, je nach ihrem Höhenstand teils im oberen Drittel, teils zur Hälfte oder gar bis zum Epithelstrang abgetragen. Einzelne Haarstümpfe waren jedoch noch auf der Wundfläche sichtbar.

Diese wurde mit Nebacetin-Puder-Spray versorgt. Ein Verband erwies sich nicht nur als völlig unnötig - von den annähernd 50 auf diese und ähnliche Weise behandelten Tieren erlitt keines eine Wundinfektion -, sondern für die weitere Beobachtung als ungünstig, weil sich beim Entfernen desselben der Wundschorf mit den oberflächlichen regenerierenden Partien ablöst. Obwohl auch größere Verschmutzungen für den Heilungsvorgang keine nachteiligen Folgen zu haben schienen, wurde bei den Entnahmen zur histologischen Untersuchung möglichst steril vorgegangen. Eine anfänglich geübte Jodierung wurde jedoch aufgegeben, weil diese das Bild des Str.corneum entstellt. Zunächst wurden täglich, später in mehrtägigen Abständen (s.Tab.3) Probeexcisionen in der Weise vorgenommen, daß aus dem Wundgebiet ein Stück von ca. 2 x 1 cm Fläche bis unter die subcutane Muskelschicht abgetrennt wurde. Bei den frühen Stadien wurde in einigen Fällen das Wundgebiet mittels eines Kohlensäureschnee-Aceton-Gemisches vereist, um das Abspringen des Schorfes bei der Entnahme zu verhindern.

Tabelle 3

Übersicht über die zeitliche Lage der Entnahmen zur histologischen Untersuchung

Tag nach Wundsetzung	Zahl der Entnahmen	Tag nach Wundsetzung	Zahl der Entnahmen
0	12	12	1
1	10	14	3
2	9	17	3
3	8	21	3
4	5	23	1
5	4	25	1
6	1	30	1
7	3	35	1
8	2	53	2
9	3		
10	1		
11	3		

Bei einem Teil der Tiere wurde 5 Stunden vor der Entnahme Colcemid (R) in einer Dosis von 2 mg mit Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung, insgesamt 3 ml, intraperitoneal injiziert. Die Entnahme wurde bei diesen Tieren in Anbetracht eines möglicherweise vorhandenen mitotischen Tageszyklus gleichmäßig gegen 18⁰⁰ Uhr vorgenommen. Die Excisionen wurden wiederum in Äthernarkose gemacht, von den mit Colcemid behandelten Tieren nur eine, da das Cyto-staticum den weiteren Heilverlauf möglicherweise entstellt, von den übrigen jedoch bis zu drei. Es erwies sich besonders für die Darstellung der subepidermalen Bluträume als günstiger, die entnommenen Hautstücke nicht unmittelbar in Formalin zu bringen, sondern sie erst ca. 30 Minuten an der Luft liegen zu lassen.

Es wurden Serienschnitte angefertigt und folgende Färbungen und Reaktionen angestellt:

1. Haemalaun-Eosin (Formalin-Paraffin); Ausführung nach ROMEIS (1948) S.155-157
2. Resorcin-Fuchsin nach Weigert (1898) -Kernechtrot (Formalin-Paraffin)
3. PAS-Reaktion nach McMANUS (1948) unter Verwendung von Pararosanilin (Formalin-Paraffin)
4. Hale-PAS-Reaktion nach RITTER u. OLESON (1950) unter Verwendung des Ferrihydroxydsols nach MÜLLER (1955), (Formalin-Paraffin)

5. Alkalische Phosphatase mit β -Glycerophosphat als Substrat nach GOMORI (1939) in der Technik nach LISON(1953), (Kryostat-unfixiert).

Neben der qualitativen Verfolgung der Veränderungen im Wundbereich wurde versucht, durch Ausmessung der Epidermis und der Haarfollikel und durch Registrierung der Mitosen einen quantitativen Überblick zu gewinnen. Die Messungen wurden mit einem Okularmikrometer vorgenommen, das zur Angabe der Absolutwerte geeicht wurde. An der Epidermis wurden die Schichten gesondert erfaßt. Es wurde in den Gebieten zwischen den Follikeln gemessen. Die Präparate zeigten die Follikel im Längsschnitt, so daß die Epidermis als senkrecht geschnitten angesehen werden konnte. An einem Präparat wurden von der Gesamtepidermis, von Str. corneum und granulosum insgesamt 30 Meßwerte genommen und der Mittelwert errechnet. Er ist mit der Streubreite in Tabelle 4 wiedergegeben. In der gleichen Art wurde aus 30 Zählungen der Mittelwert an Zellagen der Epidermis bestimmt. Die Mitosen in der Epidermis wurden an jeweils 10 histologischen Schnitten des gleichen Heilungsstadiums gezählt und durch Division durch die Schnittlänge auf die Zahl der Mitosen pro 1 mm Schnittlänge umgerechnet. Die im Text angegebenen Zahlen liegen z.T. höher als die in Tabelle 4 zusammengestellten Mittelwerte, da sie Maximalwerte an bestimmten Stellen ausdrücken, bei der tabellarischen Aufstellung aber die Gesamtepidermis herangezogen wurde.

Bei den Haarfollikeln erschien die statistische Auswertung nicht sinnvoll, da hierbei die Vielfalt der Erscheinungsformen untergeht. Um überhaupt eine Übersicht zu geben, wurden die vorherrschenden Formen erfaßt und Länge, Tiefe nebst Durchmesser in verschiedenen Höhen gemessen. Zum Vergleich wurde am unversehrten Tier und nach makroskopischer Heilung durch Auszählen der Haare pro Flächeneinheit auf die Haardichte geachtet und der Haarwurzelstatus

in der Technik nach van SCOTT et al. (1957) ermittelt. Schließlich wurde das Auftreten von Grundsubstanz und Aktivität an alkalischer Phosphatase im Bindegewebe nach dem Ausfall der Hale-PAS- und der GOMORI-Reaktion in relativen Stärkegraden angegeben, wie sie das histologische Präparat zeigt.

C. Beobachtungen und Ergebnisse

I. Makroskopische Veränderungen im Wundbereich

An den zum Versuch benutzten Stellen der Meerschweinchen finden sich normalerweise ca. 1 500 Haare pro cm^2 , die in ihrer Länge zwischen 0,5 und 3,0 cm variieren. Die meisten sind 2,0 cm lang. Der Haarwurzelstatus zeigt, daß davon 80 % Telogenhaare und 20 % Anagenhaare sind, was den auf andere Weise erhobenen Befunden von DAWSON (1930) entspricht. Dystrophische Formen lassen sich nicht ausmachen.

Nach der Abrasion bleiben ca. 50 kleine Haarstümpfe pro cm^2 Wundfläche sichtbar. Die austretenden Blutbestandteile bilden einen harten Wundschorf, durch den die Haarstümpfe vereinzelt hindurchragen.

Nach Abfallen des Schorfes etwa am 4. Tag nach der Wundsetzung sieht man die Haarreste aus einer zarten, fast spiegelnd glatten Haut ragen, die sich mit flachen Hornschuppen bedeckt. Die Haardichte ist jetzt noch geringer als direkt nach der Abrasion. Offenbar gehen mit dem abgestoßenen Schorf weitere Haare verlustig. Erst allmählich, zu Beginn der 3. Woche, nimmt die Haardichte wieder zu, nicht einheitlich, sondern offenbar je nach Wundtiefe verschieden. Nach 1 Monat läßt sich bei oberflächlicher Betrachtung die Wunde nicht mehr erkennen.

Die Haare sind dann 0,6 - 1,5 cm, in der Mehrzahl 1,0 cm lang und stehen in einer Dichte, die in weiten Grenzen schwankt (300-1200 pro cm^2), aber doch nie die ursprünglich vorhandene übersteigt. Der Haarwurzelstatus ergibt 100% Anagenhaare. Legt man die durchschnittliche Länge von 1 cm zugrunde und berücksichtigt die aus der histologischen Untersuchung hervorgehende Tatsache, daß die Umwandlung der Follikel ins Anagenstadium erst vom 4. - 5. Tag an beginnt, so ergibt sich eine Wachstumsgeschwindigkeit von 0,4 mm/die, vom Anagenstadium VI an gerechnet 0,6 mm/die. 2 Monate nach der Abrasion haben die Haare ihre alte Länge nahezu wieder erreicht (0,8 - 2,0 cm). Ein am 53. Tag nach der Wundsetzung entnommener Haarwurzelstatus ergibt: Anagen 97 %, Katagen 0,5 %, Telogen 2,5 %. Dystrophische Formen treten nicht auf. Die vor der Abrasion bestehenden Werte erreicht der Haarwurzelstatus wieder nach 4 - 5 Monaten.

II. Mikroskopische Veränderungen im Wundbereich

Die Probeexcoision unmittelbar nach der Abschürfung zeigt die durch die dabei erfolgende Epilation geschädigten Haarfollikel leicht schlangenförmig gewunden, wie es bereits durch BUTCHER (1959) bei der Ratte beschrieben wurde. Die Tiefe der Wunde läßt sich am besten mit der Elastica-Färbung erkennen. Diese deckt auf, daß die oberflächliche Bindegewebslage, die solche Fasern führt, z.T. ganz entfernt, z.T. aber in wechselnder Ausdehnung belassen wurde. In der Folge wird die durch das Trauma freigelegte Schicht u.a. immer daran zu erkennen sein, daß im erhaltenen Gewebe meist noch elastische Fasern anzutreffen sind, diese in jungen regenerierenden Partien aber fehlen.

Im folgenden soll das histologische Bild geschildert werden, wie es sich an den verschiedenen Tagen nach der Wundsetzung bietet.

1.Tag

24 Stunden nach der Abrasion findet sich die gesamte Wundfläche von einem Schorf bedeckt. Dieser ist in seinen oberflächlichen Partien fast zellfrei, die tieferen sind dicht besetzt mit Leucocyten aller Degenerationsstufen (Abb.1) Hier findet sich eine überaus starke Aktivität an alkalischer Phosphatase (Abb.3). Auch die PAS-Reaktion fällt stark positiv aus. An der Haftfläche zum freigelegten Bindegewebe hin treten vermehrt senkrecht zur Oberfläche gerichtete Spalträume auf. Vielleicht können sie als Anzeichen einer beginnenden basalen Auflösung des Schorfes gedeutet werden.

Epidermis: Im Wundbereich selbst läßt sich noch kein Anhalt für die Neubildung einer Epidermis entdecken. Am Wundrand jedoch beginnen bereits epidermale Zellen den Schorf zu unterwandern (Abb.2).

Haarfollikel: Die im abradierten Gebiet befindlichen Haarfollikel sind ihrer ostiumnahen Partie, die hier als distal bezeichnet werden soll, beraubt. Dadurch sind die ehemals in der Mitte gelegenen Zellen der Wurzelscheiden an die Oberfläche unter den Wundschorf gerückt. Sie verhalten sich am 1. Tag nach der Verletzung noch inert. Im Bereich des jetzt distal liegenden Follikelteiles findet man nur gelegentlich², auch einmal 4 Mitosen.

Zur Zahlenangabe von Mitosen im oberen Follikelteil muß gesagt werden, daß sie nur ein sehr unbestimmtes und daher nicht sehr zuverlässiges Maß für etwaige Aktivität darstellt. Das liegt an der Schwierigkeit, eine eigentliche obere Follikelpartie abzugrenzen. Die Talgdrüsen sind ganz überwiegend mitentfernt und fallen daher als Markierungspunkt aus. Durch ihre unterschiedliche Tiefe sind die Follikel auch in ganz verschiedenem

Ausmaß von der Abrasion betroffen. Ein tiefstehender Anagenfollikel hat nur einen geringen Teil eingebüßt, ein kleiner, hochstehender Telogenfollikel aber den Hauptbestand seiner Zellen. Daneben variieren die distalen Follikelpartien auch stark im Durchmesser und damit der Zahl an oberflächlich gelegenen Zellen. Immerhin läßt sich aber mit der Erfassung von Mitosen doch ein gewisser Anhalt über die Proliferationstendenz gewinnen, wie er auf solch einfache morphologische Art sonst nicht zu erhalten wäre. Dabei soll behelfsmäßig als obere Follikelpartie der Teil verstanden werden, der um die doppelte Bulbuslänge von der Follikelbasis entfernt liegt, bei telogenen Follikeln der distal des Haarkolbens befindliche Teil der Wurzelscheide.

Eine Tendenz, den Wundschorf in Form langgestreckter Zellplatten zu unterwandern, wird am 1. Tag bei den Follikel epithelien direkt im Wundbereich noch vermißt. Ganz anders die Follikel am Wundrande. Obwohl hier das bedeckende Epithel unversehrt ist, lassen sich ganz überwiegend in der Basalschicht der äußeren Wurzelscheide aber auch darüber, 6 - 14 Mitosen zählen (Abb.2). Es besteht dabei kein Unterschied zwischen anagenen und telogenen Follikeln.

Die Mitosen in den Haarbulbi sind hingegen im Wundgebiet und in der Nachbarschaft gleich häufig anzutreffen. Ihre Zahl ist mit durchschnittlich 8 nicht gegenüber der Norm verändert. Die Mehrzahl der Follikel befindet sich aber dem Haarwurzelstatus des unversehrten Tieres entsprechend im Telogenstadium.

Wo stehengebliebene Haarstümpfe durch den Wundschorf ragen, finden sich zirkulär um dieselben Zellen angeordnet, die sich deutlich von den Leucocyten des Schorfes unterscheiden. Ihre Kerne sind spindelförmig, ihr Plasmaleib läßt sich nicht abgrenzen. Sie befinden sich

nicht nur in den basalen Schorfpartigen, sondern begleiten den Haarschaft bis an die Oberfläche. Hier breiten sie sich in Nachahmung eines Epithels aus, so daß die Umgebung eines Haaraustrittspunktes von einer 2 - 5-schichtigen Zellage bedeckt ist (s. Abb. 1). Wo zwei Haarstümpfe dicht beisammen stehen, haben sich diese Zellströme vereinigt, so daß über dem Wundschorf eine geschlossene an Epithel erinnernde Decke vorzuliegen scheint. Die Herkunft dieser Zellen, die also innerhalb des Wundschorfs einen Zylinder nach Art einer Wurzelscheide um das Haar bilden, ist unklar. In ihrem Aussehen gleichen sie am ehesten denen der inneren Wurzelscheide. Es ist denkbar, daß bei der Abtragung der Follikel in einer Höhe, in der die innere Wurzelscheide das Haar noch umgibt, am Haarschaft festhaftende ihr zugehörige Zellen der Abschürfung entgehen. Sie würden dann mit dem Haar in den Schorf eingepackt. Hier könnten sie ihre Tendenz zur Verhornung aufgeben und stattdessen zu wuchern beginnen. Man vermißt jedoch in den geschilderten Formationen Mitosen. Der Grund hierfür könnte einmal sein, daß das Colcemid nicht bis an diese Zellen vordringt oder daß sich diese amitotisch teilen.

Ihre Lage auf der Schorfoberfläche erscheint wegen der kaum denkbaren Versorgung mit Nährsubstraten für ein Fortbestehen kaum aussichtsvoll. Ihr Charakter als epitheliale Bildungen wird aber durch folgende Tatsachen erhärtet:

1. An manchen Stellen der die Schorfoberfläche bedeckenden Schicht finden sich Anzeichen einer Verhornung.
2. In Verbindung mit den beschriebenen Bildungen treten mitten im Wundschorf Talgdrüsen auf (Abb. 1). Der Zelleib der Elemente dieser Drüsen ist relativ basophil, zeigt aber die charakteristische granuläre Struktur. Die Kerne sind in allen Schichten noch gut erhalten.

3. Während die Leucocyten im Schorf stark PAS-positiv sind, färben sich die Zellzylinder um die Haarstümpfe nicht bei der PAS-Reaktion.
4. Sie heben sich jedoch bei der Hale-PAS-Reaktion deutlich als blaue Hale-positive Bänder im sonst rötlich tingierten Schorf ab. Ihr Reaktionsbild gleicht ganz dem der inneren Wurzelscheide.

Die am weitesten auf der Schorfoberfläche ausgewanderten Zellen zeigen in ihren Kernen bei der Reaktion auf alkalische Phosphatase einen positiven Ausfall. Da die übrigen epithelialen Kerne nicht in dieser Weise angefärbt sind, wird man eine pseudopositive Reaktion nicht anzunehmen brauchen. Mit der Stärke des Reaktionsausfalls bei Bindegewebszellen kann die hier erwähnte jedoch nicht konkurrieren.

Corium: Das durch die Abrasion freigelegte Bindegewebe findet sich nach 24 Stunden mit überwiegend polymorphkernigen Leucocyten infiltriert mit von der Oberfläche zur Tiefe hin abnehmender Dichte. Um die Haarfollikel sind vermehrt Leucocyten gelagert, was wohl der stärkeren Gefäßversorgung dieser Gebilde zuzuschreiben ist. Die Leucocyten heben sich bei der PAS-Färbung deutlich durch positiv reagierende Granula hervor.

Die Darstellung der alkalischen Phosphate deckt auf, daß sich bereits in den ersten 24 Stunden bedeutende Veränderungen im Aktivitätsgrad des Bindegewebes abgespielt haben (Abb.3). Das Corium ist von Elementen übersät, die eine nahezu ebenso starke Reaktion zeigen wie die basale Partie des Wundschorfes. Die Tiefenausdehnung der Zone, welche diese Elemente besonders zahlreich aufweist, ist bei verschiedenen Tieren ungleich. Einmal findet sich nur die Hälfte des Coriums in dieser Weise verändert. In einem anderen Fall ist die gesamte Schicht einschließlich des zur Muskulatur überleitenden

Streifens lockeren Gewebes infiltriert. Auffallend ist wiederum die relative Anhäufung der positiven Elemente um die Haarfollikel. Ein Vergleich mit dem HE-Bild gibt einen Hinweis auf den Grund des graduell unterschiedlichen Verhaltens. Die Präparate mit verbreiteter positiv ausfallender Reaktion weisen im HE-Bild einen größeren Gefäßreichtum auf. Dies kann als verschieden starke Reaktion der Durchblutung auf den Verletzungsreiz gedeutet werden. Wahrscheinlicher ist eine von vornherein bestehende unterschiedliche Vascularisierung des Gewebareals. Bei einer Excision mit gleicher Technik variiert nämlich die Blutungsstärke bei den Tieren erheblich.

Aus dem genannten Zusammenhang läßt sich ableiten, daß es sich bei den reaktiven Zellen um Blutelemente handelt. Doch könnte auch ein Umschwung im Enzymaktivitätsmuster ortsständiger Bindegewebszellen eine Rolle spielen. Ohne die Herkunft näher in Betracht zu ziehen, wird man Leucocyten, Fibroblasten und Histiocyten für den positiven Ausfall verantwortlich machen können.

.Tag

Epidermis: 48 Stunden nach der Abschürfung ist die gesamte Wundfläche unterhalb des Schorfes bis auf geringe Lücken bereits von einer epithelialen Decke überzogen. Die Haftung dieses Epithels ist jedoch so minimal, daß sie sich bei der Präparation kaum erhalten läßt. Im Gefrierschnitt zeigt sich, daß die einzigen Verankerungspunkte an den Haarfollikeln liegen. Unter dem Epithel befindet sich ein Raum, der von einem Exsudat mit blutähnlicher Zusammensetzung erfüllt ist (Abb.5,6). Die epithelialen Zellen sind in pilz- oder schirmartiger Formation von den Haarfollikeln aus über dieses Exsudat gelagert.

Zum Aufbau einer neuen Epidermis schieben sich die Epithelzellen also keineswegs als plattgedrückte flache Scheiben dicht unter den Schorf gepreßt vor. Ein solches Bild findet sich allenfalls in der vordersten Front vorwachsenden Epithels. Man sieht es der jungen Epidermis an, daß sie bei ihrer Bildung keinem Platzmangel unterliegt. Die basal gelegenen Elemente stellen große, an Fibroblasten erinnernde Gebilde dar mit ovalen Kernen und einem lockeren, mit Ausläufern versehenen Zelleib. Sie sind Hale-positiv. Darüber folgt eine Schicht mehr flach gestreckter Zellen mit sehr chromatinreichem Kern und basophilem Zytoplasma (Abb.6). Diese Zellen gehen stellenweise in parakeratotische Verhornung über. Sie sind deutlich PAS-positiv. An einigen Stellen findet man bereits Ansätze für die Ausbildung eines Str. granulosum.

In den noch dünnen Teilen der neuen Epidermis finden sich keine Mitosen. In den bereits mehrschichtigen Abschnitten jedoch treten in allen Zellagen Mitosen auf (bis 4/0,5 mm Schnittlänge).

Über der epidermalen Lage scheint der Wundschorf unter fibrinolytischer Wirkung zu stehen. Er bietet hier das Bild eines von zahlreichen Blutelementen durchsetzten Exsudates.

Haarfollikel: In den distalen Follikelpartien ist am 2. Tag auch im Wundbereich die mitotische Aktivität erheblich angestiegen. Es lassen sich hier bis zu 22 Mitosen zählen, während in den Bulbi die Mitoserate nicht erhöht ist.

Die oben beschriebenen Epithelzellverbände, welche die Haarstümpfe durch den Wundschorf begleiten und auf dessen Oberfläche ausschwärmen, zeigen dasselbe Bild wie am 1.Tag. Ein ausgedehnteres Wachstum ist nicht zustande gekommen. Sie werden mit der Kruste abgestoßen.

Die Mehrzahl der Haarfollikel stellt sich als solide Zellstränge dar, da die Haare mit der Wundsetzung epiliert wurden. Doch sind auch vereinzelt anagene und telogene Follikel mit relativ ungestörtem Gefüge anzutreffen. Als Regenerationsquelle zur Epithelialisierung, wie unten beschrieben, sind anagene und telogene Follikel in gleicher Weise beteiligt. Ist ein Haar vorhanden, so ragt die innere Wurzelscheide in Form der oben beschriebenen Bildung mit diesem durch den Schorf. Die äußere Wurzelscheide geht unterhalb desselben in die neue Epidermis über.

Corium: Die zellige Infiltration des Bindegewebes ist am 2. Tag weiter angestiegen, doch hat sich die Zusammensetzung des Infiltrates gewandelt. Es beherrschen nicht mehr so sehr die polymorphkernigen Leucocyten das Feld. Mononucleäre Elemente wie Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten und Fibroblasten sind in der Überzahl. Sie finden sich am dichtesten gelagert in der oberflächlichen Zone, aber auch in den tieferen Schichten und im lockeren Gewebe, das zur Muskulatur überleitet. Mitosen sind im Bindegewebe nicht eindeutig auszumachen. Die polymorphkernigen Leucocyten zeigen degenerative Stigmata. Dieser Leucoklasie scheinen aber die noch zahlreich anzutreffenden Eosinophilen zu widerstehen. Dem diffusen Infiltrat entspricht eine ebensolche Aussaat PAS-positiver Elemente.

Die Darstellung der alkalischen Phosphatase ergibt ein dem am Vortage ähnliches Bild. In den oberflächlichen Bindegewebspartien werden vermehrt größere Plaques angetroffen, was einen Hinweis auf die sich noch steigern-
de Vascularisation des Wundgebietes darstellt.

menfassend läßt sich aus dem geschilderten Bild folgende Vorstellung von der initialen Epidermisregeneration entwerfen. Mit der stärkeren Blutversorgung der Wundfläche, die sich besonders durch die Reaktion auf

alkalische Phosphatase schon in den ersten 24 Stunden deutlich machen läßt, und dem Vorwachsen weiter Kapillaren setzt eine gewisse Lyse des basalen Fibrinschorfes ein. In den so entstandenen Raum zwischen Schorf und Bindegewebe stoßen von den Haarfollikeln und von der Epidermis des Wundrandes aus epidermale Zellen ein. Diese bewirken durch die ihnen innewohnende Fähigkeit zur Fibrinolyse eine beschleunigte Auflösung der Wundschorfhaut. Die zunächst fibroblastoid wachsenden Epithelzellen ordnen sich in epidermalen Lagen an und verbinden sich mit den von Nachbarfollikeln ausgewanderten Elementen. Dies ist je nach der aus der Abrasionstiefe folgenden Follikeldichte in unterschiedlicher Schnelle möglich. Unter ihnen Exsudat und über ihnen angedautes Fibrin haben die epidermalen Zellen nur an den Follikeln eine schwache Haftung. Diese ist also zunächst nur intraepidermal und nicht dermo - epithelial. Für letztere ist die Bildung eines neuen subepidermalen Bindegewebssaumes notwendig.

Der Nachschub der Epidermiszellen erfolgt zunächst allein aus den Wurzelscheiden der Haarfollikel. Hier liegen in den distalen Partien die Keimzentren für das neue Epithel, wie die starke mitotische Aktivität zeigt. Erst mit Erlangung eines gewissen Reifezustandes in Form epidermisähnlicher Schichtenanordnung gewinnen die von hier ausgewanderten Zellen die Fähigkeit zur Vermehrung aus sich selbst. Diese steigt mit der Erreichung einer geschlossenen epidermalen Bedeckung rapide an und liegt am 3. Tag bei 10 Mitosen pro 0,5 mm Schnittlänge. Je stärker die eigene mitotische Aktivität der Epidermis wird, desto geringer wird wieder diejenige im mündungsnahen Bereich der äußeren Wurzelscheide werden können.

3. Tag

Epidermis: Am 3. Tag nach der Abschürfung findet sich das neue Epithel verdickt. Reste des Wundschorfes sind noch überlagert. Auch ist die Haftung der Epidermis

noch weit verbreitet mangelhaft. Die neuen Epidermiszellen zeigen jetzt eine beachtliche mitotische Aktivität (bis 12 Mitosen pro 0,5 mm Schnittlänge). (s.Abb.9) Die Intensität der Stoffwechselfvorgänge wird durch ein weiteres Ansteigen der PAS-Reaktivität unterstrichen (s.Abb.12). In Gegenden, wo das neue Epithel bereits eine beachtliche Dicke erreicht hat, besonders am selbst unversehrten Wundrand, läßt sich eine Dreischichtung feststellen. Auf eine breitere basale Zone von 3-4 Zellagen mit schwacher Hale-positiver Reaktion folgt eine stark PAS-positive Zone von 2 Zellagen. Zuoberst liegt stellenweise bereits ein 1-2-schichtiges Str. granulosum mit stark Hale-positiven Granula (s.Abb. 7).

Haarfollikel: Auch im distalen Teil der äußeren Wurzelscheide finden sich jetzt glycogenhaltige Zellen. Die mitotische Aktivität ist hier mit 6-10 zählbaren Kernteilungen noch hoch, weist jedoch gegenüber dem Vortage einen Rückgang auf. Die basalen Follikelteile zeigen keine Veränderungen.

Corium: Unterhalb des neuen Epithels in der von einem Exsudat aus Blutelementen gefüllten Zone beginnen sich stark Hale-positive Bildungen abzuschneiden. Diese können in der Hauptsache als saure Mukopolysaccharide angesprochen werden. Die Anordnung ist fädig, maschenartig. Man kann nicht bestimmen, ob es sich um Zellbestandteile handelt oder ob sie dem Exsudat angehören.

4.Tag

Epidermis: Am 4. Tag ist die Wunde von einem dicken Epithel überzogen. Nur ganz vereinzelt finden sich noch tiefere nicht epidermisierte Stellen. Das Epithel besteht aus 8-10 Zellagen. Ein Str. basale läßt sich vom Str.spinosum nicht deutlich abgrenzen. Vielmehr handelt es sich in der gesamten Malpighischen Schicht um polygonale, etwas abge-

rundete Zellen mit großen, relativ chromatinarmen Kernen und deutlichen Interzellularbrücken auch in der untersten Zellage.

Ein Str. granulosum ist vorhanden, streckenweise schon hyperplastisch aus 3 - 4 Zellagen aufgebaut. Parakeratotische Verhornung läßt sich nur gelegentlich noch nachweisen. In den mittleren Zellagen gibt sich vermehrt Glycogen bei der PAS-Reaktion zu erkennen. Die mitochondrische Aktivität im Epithel ist nicht weiter angestiegen.

Haarfollikel: In den wenigen anagenen Bulbi bietet sich nach wie vor, auch was die Zahl der Mitosen anbelangt, kein vom Normalen abweichendes Bild. Die basalen Partien der telogenen Follikel lassen ebenfalls noch keinen Umschwung ihres Verhaltens erkennen. Die bislang so aktiven distal gelegenen Follikelepithelien haben ihre überstürzte Tätigkeit eingestellt. Sie zeigen mit 2 - 4 auffindbaren Mitosen fast ein dem unversehrten Stadium entsprechendes Bild.

Die distale Follikelportion hat sich bis zum 4. Tag um 12 - 14 Zellagen, entsprechend etwa 0,1 mm nach oben verlängert. Wie bereits dargelegt, erkennt man die Abrasionsebene daran, daß im alten Bindegewebe elastische Fasern vorhanden sind, diese aber in der neugebildeten Gewebszone darüber fehlen. Meist kann man aber die neu-entstandenen Follikelzellen allein an ihrer größeren Basophilie erkennen.

Corium: Die oben als subepidermales Exsudat beschriebene Formation hat ihr Aussehen fortschreitend gewandelt (Abb. 7). Der gesamte Raum ist jetzt von einem Maschenwerk vielzipfelliger Zellen mit großen ovalen Kernen und fleckig basophilem Zytoplasma durchzogen. Diese Fibroblasten bilden mit verbreiterten Füßchen unter dem neuen Epithel bereits eine feine PAS-positive Basalmembran. Überall zwischen sie sind Erythrocyten und Leucocyten gelagert.

Das Plasma der Zellen selbst ist der starken Hale-Positivität entsprechend reich an sauren Mukopolysacchariden. Das genannte Gebiet schwärzt sich bei der Reaktion auf alkalische Phosphatase intensiv. (Abb.8) Sicherlich wohnt die Enzymaktivität den Zellen selbst inne, doch muß auch die Anlagerung eines Lyoenzyms aus dem Blutplasma erwogen werden.

Bezüglich der Mitosen im Bindegewebe kann nichts Verbindliches ausgesagt werden. Innerhalb des Epithels sind diese deutlich an ihrem intensiv angefärbten Chromatin und kaum tingiertem Plasma zu erkennen. Bei den schlecht feststellbaren Zellgrenzen der Bindegewebs-elemente, wo nur noch die starke Chromatinfärbbarkeit einen Hinweis gäbe, sind doch Verwechselungen mit Lymphocyten und Plasmazellen möglich. Bei der relativen Anhäufung solch dunkel gefärbter Gebilde im subepidermalen Bindegewebsraum liegt das Vorhandensein von mitotischer Aktivität nahe. Sie kann jedoch nicht mit Sicherheit festgelegt werden. Da die Identifizierung von Mitosen im Bindegewebe aus den genannten Gründen sehr vom Betrachter abhängen muß, wird hier auf quantitative Angaben verzichtet.

5.Tag

Epidermis: Am 5. Tag hat sich das Bild der Epidermis kaum gewandelt. Sie hat ihre lockere Struktur mit weiten Interzellularspalten und ihren großen Gehalt an PAS-reaktiver Substanz behalten (Abb. 11).

Haarfollikel: Die anagenen Follikel zeigen weiterhin ein ungestörtes Bild. Die zurückgebliebenen Stümpfe der telogenen Follikel aber beginnen, sich sehr auffällig zu verhalten.

Nachdem die Epidermis jetzt weitgehend wiederaufgebaut ist, ist die mitotische Aktivität im distalen Follikelteil

zu nur kaum gegenüber dem unversehrten Zustand erhöhten Werten zurückgegangen. Dafür tritt jetzt im anderen Teil der Follikel verstärkte Mitosentätigkeit auf, und zwar ganz besonders am untersten Pol der soliden Zellstränge. Es bildet sich dort eine kugelige Auftreibung, ein neuer Bulbus. Hier wie im gesamten Verlauf des Epithelstranges vom Oberflächenepithel an zeigen die zahlreichen Mitosen, daß telogene Follikel anagen geworden sind. Zieht man die Einteilung der Anagenphase in 6 Stadien nach CHASE et al. (1951) heran, so entspricht die vorliegende Veränderung einem Eintritt ins Anagenstadium I (Abb. 10).

Corium: Das neu entstehende subepidermale Bindegewebe (Abb. 13) befindet sich, was Hale-PAS-Reaktion und alkalische Phosphatase anbelangt, im gleichen Aufbauvorgang wie am Vortage. Das alte Bindegewebe zeigt sich noch von einem diffusen Rundzelleninfiltrat durchsetzt. Polymorphkernige Leucocyten werden nur noch gelegentlich angetroffen. Die Reaktion von Bindegewebszellen mit PAS-Methode und alkalischer Phosphatase-Darstellung ist noch verbreitet positiv.

7.Tag

Epidermis: Die neue Epidermis hat am 7. Tag eine festere Struktur gewonnen und zeigt jetzt wohlgeschichteten Aufbau mit regulärer Verhornung (s. Abb. 11, 15, 16, 17). Die mitotische Aktivität hat beträchtlich nachgelassen, obwohl die Hypertrophie insgesamt noch bis zum Ende der 3. Woche anhält.

Haarfollikel: Die vorwachsenden Haarfollikel, die zunächst aus untereinander gleichartigen Zellen aufgebaut sind, beginnen sich jetzt zu differenzieren. Dabei warten sie nicht ihre Ankunft am endgültigen Ort ab. Man kann schon sehr oberflächlich gelegene Differenzierungsprodukte

finden. Im Bulbus tritt eine Zone stark basophiler Zellen auf. Auch ist das zunächst kugelige Gebilde jetzt in den meisten Fällen von einer bindegewebigen Papille eingestülpt (Abb. 12, 16). Ob deren Eindringen die Differenzierung der Follikelsprosse bewirkt, läßt sich nicht eindeutig klarstellen. Man findet kugelige Bulbi mit stärker basophilem Zentrum ohne Papille und solche mit Papille aber noch ohne jedes weitere Differenzierungszeichen. Die fortgeschrittensten Stadien scheinen solche Bulbi darzustellen, welche um die eingestülpte Papille die Zone basophiler Zellen zeigen und in den Follikel hinein von dort vordringend einen sich verjüngenden Strom von spitzkernigen Zellen mit stark eosinophilem Plasma. Dies ist die Anlage der inneren Wurzelscheide (Abb. 18, 19). Die mehr peripher gelegenen Zellen zeigen ein intensiv PAS-reaktives Protoplasma (Abb. 20). Sie bauen die glycogenhaltige äußere Wurzelscheide auf.

Oft sehr dicht unter der Epidermis, dort wo das neue in das alte Bindegewebe übergeht, haben sich große Auswüchse von Talgdrüsen an den Follikelhälsen gebildet. Sie ragen in das lockere, junge subepidermale Gewebe hinein. An den ehemals telogenen sind sie ebenso wie an den sonst kaum neue Merkmale zeigenden anagenen Follikeln hervorgewachsen. Diese Talgdrüsen übertreffen die normalerweise vorhandenen sowohl an Ausmaß als auch an Zellgehalt erheblich. Ihre Aktivität an alkalischer Phosphatase ist hoch (s. Abb. 23 rechter Follikel). Die geschilderten Follikel befinden sich definitionsgemäß im Anagenstadium II und III. Es werden aber immer noch solche des Stadiums I angetroffen. Die Follikel werden demnach nicht alle im gleichen Maße aktiv. Wie am unversehrten Tier jeder einzelne sich unabhängig vom anderen verhält, so reagieren sie auf die Wundsetzung zwar alle in der gleichen Art, aber doch mit verschiedener Geschwindigkeit und Ausprägung.

Bei ihrem Tiefenwachstum drängen die Follikel Bindegewebe vor sich her, das sich wie die Wellen um den Bug eines Schiffes um sie legt (Abb. 13). Es handelt sich nicht um die dicken Kollagenfasern. Dieses feiner strukturierte Bindegewebe mit vielen ovalkernigen Zellen und dichtem Kapillarnetz ähnelt vielmehr sehr einem früheren Stadium des neuen Gewebes, das sich der regenerierten Epidermis unterlagert (Abb. 12).

Das neue subepidermale Gewebe hat sich aber am 7. Tag nach der Abrasion weitgehend verfestigt. Durch Anlage weiterer Grundsubstanz hat es seine Maschenstruktur verloren. Bei der Hale-PAS-Reaktion zeigt es wieder mehr den violetten Farbton des gereiften Bindegewebes. Es ist aus der "productive or substrate phase" in die "collagen phase" (DUNPHY u. UDUPA 1955) übergegangen.

Das prae- und perifollikuläre Gewebe bietet dagegen jetzt ein Bild, wie es im subepidermalen Streifen 3 Tage früher anzutreffen war (vgl. Abb. 7 u. 14). Starke Hale-Positivität, lockere, maschige Struktur heben es aus der Kollagenfaserzone heraus.

Bei der Reaktion auf alkalische Phosphatase zeigen die Haarfollikel in Verbindung mit der beschriebenen perifollikulären Region ein besonderes Bild (Abb. 19).

Um den Bulbus und um den ganzen Follikelschaft ist eine stark positive Zone gelagert, die sich in die Papille fortsetzt. Es ist nicht nur das untere Follikeldrittel von einer Fermentkappe umgeben. Der ganze Follikel steckt in einem Mantel enzymaktiven Gewebes. Sicherlich läßt sich das oben beschriebene Bindegewebe für die Reaktion verantwortlich machen. Doch scheint auch die praesumptive äußere Wurzelscheide eine geringe Aktivität des Enzyms zu besitzen.

Corium: Der subepidermale Bindegewebsstreifen hat sich durch fortgeschrittene Grundsubstanzablagerung verfestigt. Dem Ergebnis der Hale-PAS-Reaktion entsprechend, die verbreitet einen violett-rötlichen Farbton ergibt, ist bereits Kollagen gebildet worden. Die Zellen im neuen Gewebstreifen nehmen den Charakter von Fibrocyten an. Zahlreich sind große Gefäße mit dicken Endothelien oft dicht unter die neue Epidermis gelagert. Sie können in Anlehnung an CLARK u. CLARK (1953) eher als Sinusoide als als Kapillaren gekennzeichnet werden. Es liegt das Bild eines reifenden Granulationsgewebes vor. Die Aktivität an alkalischer Phosphatase wird in diesem Gebiet geringer.

Im alten Corium ist die Infiltration mit PAS-reaktiven Elementen und mit solchen, die besondere Aktivität an alkalischer Phosphatase besitzen, erheblich zurückgegangen.

8.-10.Tag

Bezüglich des Zeitpunktes der geschilderten Entwicklungsstadien muß betont werden, daß er nicht genau auf den Tag festgelegt werden kann. Es lassen sich nämlich bei einem Tier nach der Abrasion am 7. Tag solche Bilder finden, die das andere erst am 8. oder 9. zeigt.

Epidermis: Der Gesamtaspekt der Epidermis hat sich nicht wesentlich gewandelt. Ihre Grundlinie verläuft zumeist wellenförmig. Unregelmäßige Vorwüchse in das lockere unterliegende Gewebe erinnern an Retezapfen, die ja normalerweise beim Meerschweinchen in der untersuchten Region nicht auszumachen sind.

Dort wo Follikel an die Epidermis grenzen, ist diese zu einem Grübchen eingesenkt, das mit Hornmassen gefüllt ist. Entsprechend liegt eine starke Granulose des angrenzenden Epithels vor. Diese follikuläre Hyperkeratose findet sich solange, bis die neuen Haare an die Oberfläche vordringen (s. Abb. 16).

Haarfollikel: Am 10. Tag nach der Abschürfung befinden sich die Follikel in der großen Mehrzahl im Anagenstadium III, z.T. schon IV (Abb. 17,18). Zu beiden Seiten der dermalen Papille, die im Durchmesser mehr als ein Drittel des Bulbus ausmacht, ist die Haarmatrix 5 - 7 Zellagen stark. Vom untersten Bulbuspol bis zur Höhe des größten Durchmessers der Papille sind alle Zellen stark basophil. Von hier nehmen die beiden am weitesten peripher gelegenen Zellagen in steigendem Maße einen eosinophilen Charakter an. Sie werden flach ausgestreckt und bilden in ihrer Fortsetzung zur Oberfläche hin den Mantel eines sehr spitz zulaufenden Kegels. Etwa von der Höhe der Papillenspitze an lagern sich ihnen außen 2 - 3 Zellagen aus sehr locker gebauten teils zylindrischen, teils kubischen Elementen auf. Sie bilden die äußere Wurzelscheide, welche in dem Maße an Dicke zunimmt, wie der von der inneren Wurzelscheide umfaßte Kegel an Durchmesser verliert. Die aufgelockerte Struktur dieser Zellen kommt durch die während der Präparation erfolgende Herauslösung des hier reichlich vorhandenen Glycogens zustande. Die PAS-Reaktion fällt hier besonders stark positiv aus.

Zentralwärts von der inneren Wurzelscheide folgt eine Zone etwas hellerer Zellen, während sich in der Mitte ein stark basophiler Strom von der Papillenspitze aus in die Höhe schiebt. Die Spitze des Haarkegels steht in einigen Follikeln schon etwas unterhalb der Talgdrüsenhöhe (Anagen IV).

Corium: Im Corium zeigt sich noch ein wesentlich größerer Gehalt an vorwiegend rundkernigen Zellen, als es im Normalbild gefunden wird. Das Verschwinden PAS-reaktiver, glycogenhaltiger Elemente und solcher mit Aktivität an alkalischer Phosphatase im alten Bindegewebe weist darauf hin, daß keine polymorphkernigen Leucocyten mehr im extravasalen Raum auftreten. Damit ist jetzt die traumatische Entzündung restlos abgeklungen.

Gegen die regellos gelagerten Zellen des alten Coriums heben sich die des neuen subepidermalen Streifens durch ihre gleichmäßige Anordnung deutlich ab. Sie liegen fischzugartig oberflächenparallel ausgerichtet. Mit Ausläufern setzen sie z.T. an der Epithelbasalschicht an oder gehen z.T. direkt in die Wandungen der Kapillaren und Sinusoide über. Letztere verlaufen oft unmittelbar am Epithel, in dieses eingefalzt (Abb. 15).

In den nächsten Tagen ändert sich das Bild nicht wesentlich.

3. Woche

Epidermis: Es zeichnet sich ein Rückgang der Hypertrophie ab. Die Mitoserate ist schon gegen den 10. Tag hin zu Werten abgefallen, die gegenüber der unversehrten Haut nur mäßig erhöht sind. Mit dem Abklingen der starken Granulose im Laufe der 3. Woche gewinnt das Str. corneum zunehmend an Dicke.

Haarfollikel: Am Ende der 2. Woche finden sich bereits junge regenerierte Follikel, die eben ins Anagenstadium VI eingetreten sind. Die Haarbildung ist bei ihnen so weit fortgeschritten, daß die Spitze des Haarschaftes das Ostium passiert hat. Die innere Wurzelscheide löst sich in Talgdrüsenhöhe in verhornte Lamellen auf.

Corium: Die Hale-PAS-Reaktion zeigt noch immer ein reichliches Vorkommen saurer Mukopolysaccharide an. Auch die hohe Aktivität an alkalischer Phosphatase perifollikulär und subepidermal dauert fort. Der Gesamtzellgehalt ist nach wie vor gesteigert.

Der subepidermale Bindegewebsstreifen verdichtet sich zusehends. Er hebt sich in der 3. Woche durch seine mehr homogene Struktur von dem aufgelockerten Fasergeflecht des alten Corium deutlich ab (Abb. 22).

Zusammenfassend lassen sich bei der bisherigen Entwicklung der Haarfollikel folgende Daten herausstellen. Die anagenen Follikel des Wundgebietes werden durch die Abrasion in ihrem Gefüge nur wenig gestört. Sie beteiligen sich, wie oben geschildert, am Aufbau der neuen Epidermis. Im übrigen wachsen sie in unveränderter Schnelle weiter. Die telogenen Follikel zeigen am 4. - 5. Tag nach der Wundsetzung Zeichen neuer Haarbildungsaktivität, nachdem sie in gleicher Weise wie die anagenen zur Epidermisregeneration beigetragen haben. Sie durchlaufen in ihrem Gesamtgefüge die gleichen morphologischen Wandlungen, wie sie für den normalen Wachstumszyklus beschrieben sind. Diese lassen sich mit den Anagenstadien von CHASE et al. (1951) gut identifizieren. Die ersten Follikel haben zu Beginn der 3. Woche bereits das Anagenstadium VI erreicht. Man kann also schließen, daß die kürzeste benötigte Zeitspanne zum Durchlaufen der Follikeldifferenzierungs- und Haarbildungsphasen 10 Tage beträgt. Die Mehrzahl der Follikel befindet sich aber in der 3. Woche in den Anagenstadien II, III und IV.

In der 2. Woche nach der Verwundung werden neue Talgdrüsen an sehr ostiumnaher Stelle ausdifferenziert. Sie verlagern sich mit der Verlängerung des Follikels auch in der distalen Zone in ihre gewöhnliche Höhe.

4. Woche

Epidermis: Die Hypertrophie bildet sich sichtlich weiter zurück. Dabei fällt die relativ beträchtliche Stärke der Hornschicht bei leicht abnehmender Dicke der Gesamtepidermis auf. Bei verminderter Neubildung wird also der Überschuß an Zellmaterial in Form von Hornlamellen abgestoßen.

Haarfollikel: Die Haarfollikel haben mit Beginn der 4. Woche in großer Zahl das Anagenstadium VI erreicht. Auffällig ist, daß der Ausdifferenzierungsgrad keineswegs

mit der Follikelgröße parallel geht. Es finden sich kleine, nur 0,5-0,7 mm lange Follikel mit einem Durchmesser von 80-90 μ im Anagenstadium VI und solche mit über 1,1 mm Länge und 120 μ Durchmesser noch im Stadium II bis III (Abb. 21, 22). Noch am Ende der 3. Woche treten Follikel des Anagenstadiums I auf (Abb. 22).

Dabei drängt sich die Vermutung auf, daß diese so spät erscheinenden Haaranlagen möglicherweise neue von der Epidermis ausgegangene Haarkeime im Sinne einer echten Neogenese von Haarfollikeln darstellen. Zwei Beobachtungen lassen diese Vermutung aber kaum annehmbar erscheinen. Auch die kleinen Anagen I-Follikel sind in der für alle Haarfollikel charakteristischen Weise im alten Corium von einem Geflecht elastischer Fasern umspinnen. Das wäre bei völlig neugebildeten Haarfollikeln in dieser Frühe kaum zu erwarten. Zum anderen zeigt sich über den Follikeln in der Epidermis die oben beschriebene Einsenkung mit follikulärer Hyperkeratose, wie sie alle anderen Follikel auch aufweisen. Oft läßt sich ein ostiumzugewandter Follikelteil mit sehr basophilen Zellen deutlich von einem tieferen Teil mit helleren Zellen abgrenzen. Der basophile Abschnitt entspricht dem beim Epidermisaufbau neugebildeten Gebiet, während der helle den alten Follikel darstellt. Beim Tiefenwachstum behalten die Zellen bis zur Differenzierung diese helle Tönung. Bei neuen Haarkeimen sollte man eher mit durchgehend basophilen Zellen ähnlich denen der Epidermis rechnen oder zumindest mit einem kontinuierlichen Übergang.

Corium: Der neugebildete subepidermale Streifen zeigt jetzt beginnende Auflockerung in Faserstruktur. Die Grenze zum alten Corium wird durch die elastischen Fasern markiert, welche im neuen Gewebe fehlen. Die ursprüngliche Elastica führende Schicht kann als überall gleich

stark angenommen werden. Je dünner sie nach der Abrasion erscheint, desto mehr Gewebe ist entfernt worden. Es zeigt sich jetzt, daß der neue subepidermale Bindegewebsstreifen da dick ist, wo nur noch wenig elastische Fasern zu sehen sind. Wo die alte Coriumschicht aber weniger abgetragen wurde, hat sich auch nur wenig neues Bindegewebe gebildet. Das neue Bindegewebe ist also nur in solcher Menge entstanden, wie es für die Auffüllung des gesetzten Defektes nötig wurde. Eine überschießende Neubildung wie bei der Epidermis tritt im Bindegewebe nicht auf.

Je ausgereifter die Follikel sind, umso mehr verschwindet die Enzymaktivität an alkalischer Phosphatase im Haarbalg-gewebe. Der Fermentmantel wird zur Kappe um den Bulbus reduziert, deren Reaktionsaufall noch weiter abnimmt.

Zusammenfassung: Die Haarentwicklung in der 4. Woche zeigt besonders deutlich neben der oben geschilderten Tatsache der unterschiedlich schnellen Reaktivierung telogener Haarwurzeln folgende Charakteristica. Die Ausdifferenzierung der Follikel ist nicht von der erreichten Größe abhängig und auch nicht vom Tiefenstand im Bindegewebe. Die einzelnen Follikel beanspruchen zum Durchlaufen ihrer Entwicklungsstadien verschieden lange Zeit. Sie variieren in ihrem Verhalten in einem Zeitraum von etwa 14 Tagen.

5. Woche

Epidermis: In der 5. Woche ist die Hypertrophie der neuen Epidermis abgeklungen. Sie zeigt wieder ein Bild wie vor der Verletzung.

Haarfollikel: Die Follikel befinden sich jetzt ohne Ausnahme im Anagenstadium VI. Die Talgdrüsen sind wieder klein. Die supraseboglanduläre Follikelportion hat sich gestreckt und mit über 0,2 mm Normwerte erreicht.

Corium: Am 30. Tag nach der Wundsetzung lassen sich erste Hinweise für die Neuentstehung elastischer Fasern im sub-epidermalen Bindegewebsstreifen erkennen. Es stellen sich mit der Resorcin-Fuchsin-Färbung feine Faserbildungen dar, viel feiner als die alten elastischen Fasern, aber wie diese mit Aufzweigungen und knotigen Verdickungen versehen. In der Folgezeit werden sie noch deutlicher sichtbar. Ihre Lagerung erscheint ungeordnet, ohne deutliche Beziehung zu den durchtretenden Follikeln (Abb. 25).

Der Zellgehalt im Corium ist noch mäßig gegenüber der Norm erhöht.

Später: Am Ende des 2. Monats gleicht Zellgehalt und -verteilung wieder dem Zustand der unversehrten Haut. Eine gewisse Strukturverfestigung im regenerierten Coriumteil dauert noch an.

Quantitative Anhaben über den Heilungsverlauf finden sich in den Tabellen und graphischen Darstellungen im Anhang.

D. B e s p r e c h u n g

I. Die Bedeutung der Haarfollikel für die Epithelisierung und die Entwicklung der neuen Epidermis

Wie die Beobachtung des Verhaltens der mitotischen Aktivität in den epithelialen Gebilden erhellt, regeneriert die Epidermis des Meerschweinchen zum ganz überwiegenden Teil aus den Stümpfen der Haarfollikel. Diese Erscheinung ist auch bei anderen Versuchstieren und beim Menschen besonders von RIBBERT (1904), BROWN u. McDOWELL (1942), CONVERSE u. ROBB-SMITH (1944), BISHOP (1945), HAM (1950), GILLMAN et al. (1955 b), STRAUSS u. KLIGMAN

(1956), NICOLAU u. BALUS (1960) und McMINN (1960) beschrieben worden. Beim Meerschweinchen steht der Anteil der Haarfollikel an der Regeneration der Epidermis allein schon wegen ihrer großen Zahl so im Vordergrund.

ist
Auffällig, daß sich in den ersten 24 Stunden im Wundgebiet selbst noch keine wesentliche Aktivität unter den Zellen der äußeren Wurzelscheide zeigt. Am Wundrand ist dagegen zu dieser Zeit schon ein erheblicher Proliferationszuwachs der Epithelzellen auszumachen. Analog der initialen Schockperiode, die DUNPHY u. UDUPA (1955) im Verhalten des Bindegewebes herausstellten, läßt sich daher auch bei den direkt von der Wundsetzung betroffenen Follikelzellen ein gewisser Schockzustand erkennen. Er dauert jedoch nur kurze Zeit an, denn schon am 2. Tag nach der Abrasion findet man eine überaus hohe mitotische Aktivität in den distalen Partien der Haarfollikel des Wundgebietes. Man kann sich vorstellen, daß nach einer Zeitspanne von einigen Stunden die Zellen sich weitgehend von der schädigenden Einwirkung des Traumas erholt haben. Durch einen Verlust an Mitoseinhibitorsubstanz (BULLOUGH 1962) führt ihre weitere Wachstumstendenz zur schnellfolgenden Produktion neuer Zellgenerationen. Ohne den gewebsdifferenzierenden Effekt des Mitoseinhibitors (BULLOUGH 1962) entstehen so pluripotente Epidermalzellen. Die hohe Proliferationsrate läßt sich nur vor dem Hintergrund der gleichzeitig stark ansteigenden Blutversorgung des Wundgebietes verstehen. Die relativ starke Kapillarversorgung des Haarbalges muß den Nährstoffnachstrom gewährleisten. Die Regenerationsvorgänge laufen so schnell an, daß bereits am 2. Tag nach der Wundsetzung eine neue Epitheldecke gebildet wird.

Die definitive Epidermis entsteht aus den Elementen der äußeren Wurzelscheide. Doch wachsen die Zellen nicht nur im Kontakt mit dem freigelegten Bindegewebe vor, dicht unter den Wundschorf gepreßt, wie GILLMAN u. PENN (1956) betonen und wie es oft beschrieben wird (LOEB 1920; HAM 1950; FIRKET 1951; EDWARDS u. DUNPHY 1958; NICOLAU u. BALUS 1960). Solche ein- bis zweischichtigen zungenartigen Projektionen trifft man allenfalls in der vordersten Front voranstrebender Epidermiszellen an. Viel häufiger hat die junge Epidermis eine Struktur, die sicherlich niemals entstehen könnte, wenn sich die Epithelauwüchse in großem Raummangel unter einem festansitzenden Schorf verschieben müßten. Besonders die basal gelegenen Zellen sind groß, vielzipflig, fibroblastoid geartet (vgl. Abb. 6). Sie verbinden sich mit Ausläufern mit Bindegewebelementen, die in einem subepidermalen Exsudatraum auftreten. Diese Erscheinung kann als weitere Stütze für die Ergebnisse gewertet werden, welche CLARK u. CLARK (1953) in Beobachtungskammern am Kaninchenohr erarbeiteten. Die Epithelzellen bewirken durch ihre fibrinolytische Aktivität eine Auflösung des Wundschorfes. Sie machen sich den Weg nicht so sehr durch mechanisches Abdrängen des Wundschorfes vom Bindegewebe frei, sondern durch chemische Zersetzung desselben. Die Bedeutung der Sekretion eines fibrinolytischen Enzyms beim Vorwachsen der Epidermiszellen wurde auch von GILLMAN u. PENN (1956 b), McMINN (1960) und WINTER (1964) herausgestellt.

Eine Raumnot der vorwachsenden Epidermiszellen ist auch deshalb wenig wahrscheinlich, weil sie sich gleichsam als Blasendecke über ein Exsudat schieben, welches sie vom alten Bindegewebe abdrängt. Ein solches Exsudat unter dem regenerierten Epithel wurde bereits von GILLMAN, PENN et al. (1955 b, 1956 b) beschrieben. Diese Autoren sahen an Thierschlappenentnahmestellen des Menschen den raschen Aufbau einer dünnen Epidermis. Am 5.-7. Tag trat unter derselben ein glycogen- und proteinreiches, aber zellfreies Exsudat auf. In der Folgezeit wanderten rundkernige Blut-

elemente ein und wandelten als Fibroblasten das Exsudat in neues Bindegewebe um. Aus den oben geschilderten eigenen Beobachtungen am Meerschweinchen geht eher folgender Verlauf hervor: Aus den Spalten des freigelegten Bindegewebes sickert ein Wundsekret unter den Schorf. Hierdurch wird eine basale Auflösung desselben durch die fibrinolytischen Enzyme der Epidermiszellen vorbereitet. Mit deren Vorwachsen verflüssigen sich Schorf und Wundsekret und bieten mit den reichlich anwesenden zelligen Blutelementen den Aspekt eines Exsudates. Die neue Epidermis stößt in diesen Exsudatraum vor. Sie schließt den zum Corium gewandten Teil desselben nach Art einer Blasendecke ab. Sodann vollzieht sich hier durch das Einwandern von Fibroblasten der Aufbau neuen Bindegewebes, wobei die Blutelemente lange Zeit in großer Zahl anwesend bleiben. Noch am Ende der 1. Woche finden sich große Blutseen unter der Epidermis (vgl. Abb. 8, 11).

Die neue Epidermis und die subepidermale exsudatartige Formation entstehen also gleichzeitig und nicht nacheinander. Noch mehr, sie bedingen sich gegenseitig in ihrer Ausbildung. Die Epidermis schließt das Exsudat ein und verhütet einen Abstrom, jenes schafft den Epithelzellen Raum zur weiteren Ausbreitung. Die These von BISHOP (1945), daß die Epithelzellen der äußeren Wurzelscheide bis zum Auswandern auf die Heranreifung eines Granulationsgewebes warten, kann nach GILLMAN u. PENN (1956 b) als widerlegt gelten. Doch darf die Priorität epithelialen Wachstums an oberflächlichen Wunden - zumindest was das Meerschweinchen anbetrifft - auch nicht zu sehr hervorgehoben werden. Mit der gleichzeitigen Einfassung und nicht der nachträglichen Bildung eines subepidermalen Exsudat-Raumes läuft nämlich auch die Bindegewebsneubildung bereits an. Ein zellfreies Exsudat konnte beim Meerschweinchen in keiner Phase unter der neuen Epidermis gefunden werden.

Eine andere von GILLMAN et al. (1953, 1955 b, 1956 b) bei der Epithelregeneration beschriebene Erscheinung konnte beim Meerschweinchen nicht beobachtet werden. Die genannten Autoren sahen zapfenartige Epitheleinwüchse -"pseudo-rete- pegs"- in das Corium, die später durch eine heftige Bindegewebsproliferation wieder eliminiert wurden. Z.T. wurden sie als verhornende Epithelkugeln von der Epidermis abgetrennt. Derartige Bildungen treten bei der Epidermisregeneration des Meerschweinchens nicht auf. Die Unregelmäßigkeiten der Epithelgrundlinie können anders erklärt werden. Da das Epithel aus vielen Haarfollikeln zusammenströmt, kommen Orte verminderten und solche reichlichen Zuflusses zustande. Das Exsudat erlaubt den Epithelzellen sich aufzustauen und anzulagern. Die Begrenzung Epidermis-Corium wird in der 2. Woche scharf, wenn sich nach Ausbildung eines jungen Bindegewebes im subepidermalen Exsudat eine Basalmembran aufbaut. Sie bleibt stellenweise noch wellig bis zur 4.-5. Woche. Nirgends finden sich aber regelrechte Epithelinvasionen ins Corium oder eine vermehrte Bindegewebsproliferation an Stellen stärkeren Epithelaufstaus.

Die Frage nach der Bedeutung mitotischer Aktivität bei der Epidermisregeneration aus den Haarfollikeln kann den obigen Ergebnissen entsprechend folgendermaßen beantwortet werden. Eine aktive Wanderung von Epithelzellen der äußeren Wurzelscheide ohne Nachschub aus mitotisch aktiven Keimzonen ist nicht zu beobachten. Die von AREY (1925, 1932) und später von EISEN et al. (1955) und WEISS u. MATOLTSY (1957) herausgestellte Reihenfolge: frühe Epithelisierung durch aktive Zellwanderung ohne Zellteilung und spätere mitotische Aktivität kann nicht bestätigt werden. Vielmehr ist als Ursache der Zellströmung ein Nachschieben neuer Elemente aus mitotisch hochaktiven Zellgruppen anzunehmen, wie auch von BISHOP (1945), FIRKET (1951), BULLOUGH u. LAURENCE (1957) und EDWARDS u. DUNPHY (1958) betont wird. Das geht aus der Tatsache hervor, daß an Haarfollikeln, die keinen Mitosenreichtum in ihren distalen Partien erkennen lassen, epitheliale

Aussprossungen vermißt werden. Wo sich zahlreiche Mitosen finden, strömen dagegen Zellen über die Wundfläche aus. Als wichtigster Entstehungsort der Zellen für den Epidermisaufbau sind die basalen Schichten der äußeren Wurzelscheide **anzusehen**. Dieser Befund entspricht den Mitteilungen von PEPPER (1954) und EISEN et al. (1955).

Auffällig ist, daß das neue Epithel am 2. Tag so gut wie keine mitotische Aktivität aufweist. Zu diesem Zeitpunkt erreicht die Mitoserate in den oberen Follikelpartien dagegen ihr Maximum. Die vorgeschobenen Zellen teilen sich also zunächst nicht weiter. Die neue Epidermis wird bis zum Abschluß der oberflächlichen Wunde aus den Follikeln hervorgeschoben. Erst wenn sich die Kontinuität hergestellt hat, wenn die Zellströme zur Ruhe gekommen sind, setzt in der neuen Epidermis selbst eine beträchtliche Mitosenaktivität ein. Sie findet sich in der Basalschicht, aber auch in höheren Zellagen. Die Befunde entsprechen den Mitteilungen von McMINN (1960) weitgehend.

Nach PEPPER (1954) wird das Maximum der epidermalen Mitoserate nach Setzung einer oberflächlichen Hautwunde beim Meerschweinchen gegen den 10. Tag erreicht. Er erfaßte bei seiner Auswertung alle epithelialen Gebilde der Haut gemeinsam, also Epidermis und Haarfollikel. Bei diesem Vorgehen bleibt **unbeachtet**, wo die Schwerpunkte der Aktivität liegen. Aus den oben geschilderten eigenen Beobachtungen geht folgendes hervor: Im Wundgebiet zeigen zuerst die distalen Follikelteile hohe proliferative Aktivität mit einem Maximum am 2. und 3. Tag. Dann steigt mit dem Aufbau der Epidermis hier die Mitoserate und ist dort am 3. - 5. Tag maximal. Vom 5. Tage an werden die telogenen Follikel anagen. Die stärkste Mitosenaktivität liegt jetzt im Bulbus der Haarfollikel. Das von PEPPER angegebene Maximum entspringt also der hohen Teilungsrate in den reaktivierten Haarmatrices.

Die von PEPPER mitgeteilten Werte können mit den hier (Tabelle im Anhang) angegebenen nicht gut verglichen werden. Einmal verschiebt die geübte Colchicinanwendung den Absolutwert. Daß die von OHNACKER (1960) und BRAUN-FALCO (1962) erarbeitete Beziehung von 10:1 Mitosen bei behandelten und unbehandelten Mäusen auf andere Versuchstiere übertragbar ist, kann nicht ohne weiteres angenommen werden. Zum anderen erscheinen die von PEPPER gewählten Maßeinheiten wenig aufschlußreich und wurden daher nicht übernommen.

FIRKET (1951) fand bei der Auswertung von Mitosen in der Epidermis bei der Regeneration von Erfrierungswunden am Meerschweinchen dort eine maximale Aktivität ebenfalls am 3. Tag mit einem Abfall zum Normalwert am 20.Tag. Er beschrieb eine Proliferation und Volumenzunahme der neuen Epidermiszellen nur bis zur Erreichung der normalen Maße des Epithels.

Die unbestreitbare Hypertrophie der neuen Epidermis ist aber mehrfach von GILLMAN et al. (1953, 1955 b, 1956 b) herausgestellt worden. GILLMAN beobachtete an Thierschlappenentnahmestellen des Menschen eine bis zum 14.-17.Tag anhaltende Hyperplasie in dem vom Wundrand, den Haarfollikeln, Talg- und Schweißdrüsen regenerierten Epithel. Die von GILLMAN beschriebenen und oben bereits diskutierten "pseudo-rete-pegs" werden zwar beim Meerschweinchen nicht gefunden. Doch verdickt sich die neue Epidermis insgesamt bis zum Ende der 2. Woche hin erheblich, stellenweise auf das Dreifache einer normalen Epithelbedeckung (s.Tabelle 4). Dann fällt in den nächsten 2 Wochen der Zellgehalt und die Dicke der Epidermis wieder auf ein Maß ab, wie es vor der Verletzung bestand.

Neben der geschilderten Rolle der Haarfollikel bei der Epithelisierung verdient eine Erscheinung Beachtung, die als eine Art fehlgesteuerter Reparationsleistung angesehen werden

kann. Es wurden oben Zellformationen beschrieben, welche morphologisch den Elementen der inneren Wurzelscheide ähnelnd die Haarstümpfe durch den Wundschorf begleiten. Auf dessen Oberfläche schwärmen sie schon am 1. Tag nach der Wundsetzung eine Strecke weit aus. An einigen Stellen haben sich die von 2 Haaraustrittspunkten ausgewanderten Zellen getroffen und bilden auf dem Wundschorf eine geschlossene epitheloide Lage. Später werden sie mit dem Schorf abgestoßen.

Eine ähnliche Beobachtung wurde schon von BISHOP (1945) mitgeteilt: "A collar of partially cornified epithelium may sometimes be seen about the hair, protruding slightly above the surface, before the epithelium begins to spread". Ein besonderes Licht auf die Art dieser Zellformationen werfen die Ergebnisse von NICOLAU u. BALUS (1960). Diese Autoren fanden an Schnittwunden bei verschiedenen Versuchstieren und beim Menschen die Umwandlung von Zellen des Str. lucidum am Schnitttrand in gestrecktkernige, stark färbbare Elemente, welche wenige Stunden nach der Incision eine Strecke weit über den Wundschorf auswanderten. Der Schluß erscheint daher erlaubt, daß sich Str. lucidum und innere Wurzelscheide bei der Wundheilung analog verhalten. Die Anhäufung von Glycogen in der Epidermis setzt beim Meerschweinchen mit der Hypertrophie derselben ein. Die mittleren Zellagen werden bevorzugt, die basalen bleiben frei. Diese Akkumulation dauert bis zum Rückgang der Hyperplasie am Ende des 1. Monats. Der von GILLMAN u. PENN (1956 b) und McMINN (1960) beschriebene Befund, daß Glycogen in der Epidermis mit Auftreten der Orthokeratose verschwindet, kann für das Meerschweinchen also nicht bestätigt werden.

Zu keiner Zeit tritt Aktivität an alkalischer Phosphatase in der Epidermis auf. Die Stellen positiven Ausfalls der GOMORI-Reaktion entsprechen den Epidermisanteilen, die von KOPF (1957) als pseudopositiv reagierende Strukturen herausgestellt wurden.

Anhand der graphischen Darstellung zur Tabelle 4 können die bei der Epidermisregeneration aus den Haarfollikeln wichtigen Daten zusammenfassend abgelesen werden. Einzige Epithelquelle im Wundbereich beim Meerschweinchen sind die Haarfollikel. Einige Zellen werden bald parakeratotisch. Dann rascher Dickengewinn der neuen Epidermis durch eigene Proliferation. Nach deren Abfall weitere Substanzzunahme durch Ausdifferenzierung eines Str. Malpighi aus voluminösen Elementen, die zahlreich orthokeratotische Entwicklung einschlagen. Es resultiert eine starke Granulose bei noch relativ dünner Hornschicht. Der granulotische Schub löst eine Hyperkeratose aus, welche der Granulose nach 1-2 Wochen folgt. Die mitotische Aktivität ist in der Folgezeit nur noch mäßig erhöht, um allmählich gegen das Ende des 1. Monats zur Norm abzusinken. Dem entspricht eine Abnahme der epidermalen Hyperplasie auf Kosten des Str. Malpighi und granulosum, während die Hornschicht noch länger verdickt bleibt. Nach 1 Monat ist der frühere Zustand weitgehend wiederhergestellt.

II. Die durch die Wundsetzung ausgelösten Veränderungen der Haarfollikel

Die Beteiligung der Follikelepithelien an der Epidermisregeneration bei oberflächlichen Hautwunden kann als eine Reaktion pluripotenter, wenig differenzierter oder leicht dedifferenzierbarer Epithelzellen gedeutet werden. Als solche fungieren die Elemente der äußeren Wurzelscheide sowohl anagener als auch telogener Follikel. Die Bedeutung beider Follikeltypen ist demnach für die Epidermisregeneration gleich. Bei der Betrachtung der durch eine Wundsetzung ausgelösten Veränderung am Gesamtgefüge der Haarfollikel und des Einflusses einer Wunde auf das Haarwachstum stellt sich erwartungsgemäß eine unterschiedliche Reaktion beider Typen heraus.

Die anagenen Follikel werden durch den Verlust ihres ostiumnahen Anteiles in ihrem Verhalten nicht sichtbar beeinträchtigt. Das Haar wächst in unveränderter Geschwindigkeit weiter. Die Teilungsaktivität der Matrixzellen bleibt unvermindert erhalten. Der Aufbau der oberen Follikelportion vollzieht sich zeitlich und morphologisch von dem an telogenen Follikeln nicht unterscheidbar.

Ein Weiterwachsen der Haare wurde auch von BISHOP (1945) am Menschen beobachtet. Bei der relativ geringen Zahl telogener Follikel am Menschen dürfen seine Angaben wohl auf anagene Follikel bezogen werden.

PEPPER (1954) sah eine cystische Verformung und ein geringes Aufwärtssteigen tiefsitzender Haarfollikel beim Meerschweinchen, wobei die Haare abgestoßen wurden. Von den Basen der alten Follikel beobachtete er die Bildung neuer Haarwurzeln vom 6. - 8. Tag ab. Hierbei hat PEPPER aber sicherlich die telogenen Follikel im Auge gehabt. Diese Annahme ergibt sich, da an der normalen Meerschweinchenhaut sich kaum 20 % der Follikel im Anagenstadium befinden und der genannte Autor keine ausdrückliche Unterscheidung vornahm.

Bei Tieren mit synchronisiertem Haarzyklus läßt sich, wie schon LINSER (1925), SCHWANITZ (1938) und GHADIALLY (1958) berichteten, nicht nur durch kleine Verletzungen, sondern schon durch Massage von Hautarealen in der Ruhephase neues Haarwachstum provozieren. Das provozierte Haarwachstum verläuft genau wie ein natürlicher Zyklus. Die Frage nach der Art der Wachstumsauslösung ist daher nicht ohne weiteres zu beantworten. Es kann sich nämlich nicht um eine Fortleitung der durch die Wundsetzung im oberen Follikelteil entfachten Mitosenaktivität auf den Haarkeim handeln, wie diese Beobachtungen zeigen. Nach Massage wird nämlich die Mitoserate nur im unteren Follikelteil ansteigen, ohne daß der obere verändert ist. Die Tatsache jedoch, daß auch beim Tier mit einem synchronisiert

wachsenden Haarkleid das künstlich provozierte Wachstum auf den Reizort beschränkt bleibt, legt locale Veränderungen als Ursache nahe.

Die stimulierende Wirkung einer Epilation kann durch direkten Angriff am Haarkeim erklärt werden. Die Abtragung der oberen Follikelpartien oder sonstige mechanische Reize können ihre Wirkung nur mittelbar entfalten. SCHWANITZ(1938) nahm eine Durchblutungssteigerung als ursächlichen Faktor für die Wachstumsanregung an. Die Ergebnisse von HADDOW et al. (1945), sowie von MOTTRAM (1945) und MONTAGNA (1956) bestätigen, daß eine solche dem Eintritt von Follikeln ins Anagenstadium vorausgeht. Wie oben geschildert, zeigt sich im Wundbereich eine erhebliche Hyperaemie und eine Anschoppung von Nährsubstraten. Wenn ein erhöhtes Angebot einen gesteigerten Bedarf provozieren kann, so läßt sich in diesen Verhältnissen im Wundbereich vielleicht der Grund für die Wachstumsstimulierung der telogenen Haarfollikel finden. Vielleicht läßt sich auch die von SCHWANITZ (1938) proklamierte spezifische Empfänglichkeit des Haarkeimes für mechanische Irritation zur Deutung mit heranziehen und mit der BULLOUGHschen Hypothese des Mitoseinhibitors (1962) verbinden. Diese Mitoseinhibitorsubstanz könnte in den Zellen des Haarkeims besonders leicht zerstörbar sein und daher die besondere Neigung dieser Zellen bedingen, mitotisch aktiv zu werden. Daß der mechanische Reiz direkt eine Inhibitorinaktivierung bewirkt, erscheint unwahrscheinlich. Vergeht doch bis zur Anagenisierung der telogenen Follikel ein Zeitraum von 5 - 21 Tagen, wie die geschilderten Versuche zeigen. Sicherlich verursachen erst sekundär die veränderten Milieuverhältnisse im gereizten Areal das Unwirksamwerden des Mitoseinhibitorstoffes.

Der durch die Wundsetzung provozierte Verhaltensumschlag der telogenen Follikel gleicht weitgehend der Art ihres natürlichen Übergangs in das Wachstumsstadium. Dieser wurde von SEGALL (1918) am Meerschweinchen ausführlich dargestellt.

Er ist mit den von DRY (1926) und von CHASE et al. (1951) an der Maus bezeichneten Stadien des Follikelwachstums gut vergleichbar. Als besondere, bei Tieren mit synchronisiertem Haarwachstum nicht beobachtete Erscheinung vollzieht sich jedoch der Übergang ins Anagenstadium im Wundareal des Meerschweinchens mit sehr ungleicher Geschwindigkeit. Anagen werden alle Follikel im Gebiet der oberflächlichen Hautwunde, aber ganz verschieden schnell. Die einen werden bereits am 5. und 6. Tag aktiv, die anderen später, noch nach 3 Wochen. Eine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen liegt nicht auf der Hand. Doch spielt sicher die unterschiedliche, je nach dem Höhenstand der Follikel im Corium variierende Abtragung eine Rolle wie auch der Umstand, ob die Haarwurzel im frühen oder im späten Telogenstadium betroffen wurde. Dabei würde sich die spontane Tendenz des Follikels zu neuer Aktivität, welche im späten Telogen sicher größer ist als im frühen, dem Wundstimulus überlagern. Unterschiedliche Durchblutungsverhältnisse im Wundgebiet als Erklärung heranzuziehen, erscheint nicht gerechtfertigt. Später anagen werdende Follikel sind nämlich oft direkt neben sehr früh aktiven gelagert.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Haare ist nach der Verletzung nicht erhöht. Sie liegt mit 0,4-0,6 mm/Tag innerhalb der von DAWSON (1930) angegebenen Normalwerte.

Beim Tieferwachsen des Follikels treten Mitosen in seiner ganzen Länge, natürlich massiv gehäuft im Bulbus auf (vgl. Abb. 17). Eine eigentliche Verlängerungszone, wie BULLOUGH u. LAURENCE (1958) sie als Zone 3 früher Anagenfollikel bei der Maus beschrieben haben, und eine übrige mitosenfreie läßt sich nicht ausmachen. Die Verlängerung erfolgt vielmehr durch Proliferation der gesamten äußeren Wurzelscheide.

Nach einer Abrasion stellt sich besonders die Frage, ob und wie sich die abgetragenen oberen Follikelpartien regenerieren und die Talgdrüsen, die ja auch zum ganz überwiegenden Teil mit entfernt sind.

Solche Drüsen treten schon am 1. Tag nach dem Trauma auf in Verbindung mit den oben beschriebenen Wucherungen der inneren Wurzelscheide mitten im Wundschorf in der Zone nekrotischer Leucocyten (vgl. Abb. 1). Ähnliche verstreute Nester von Talgzellen wurden auch von EISEN et al. (1955) bei der Epidermisregeneration am menschlichen Rücken beschrieben, wo sie am 5. Tag nach der Abrasion degenerierten. Die im Wundschorf gelegenen Drüsenformationen werden mit demselben abgestoßen. Daß sie sich in so kurzer Zeit aus den Zellen der inneren Wurzelscheide differenziert haben, ist ausgeschlossen. Nach den Untersuchungen von MONTAGNA u. CHASE (1950) werden Talgdrüsen nämlich nur von der äußeren Wurzelscheide aus gebildet nach einem Zeitraum von 5 Tagen. Wahrscheinlich handelt es sich wie auch bei den Beobachtungen von EISEN et al. (1955) um Talgzellen, die während der Abschürfung verschleppt wurden. Erstaunlich bleibt ihre Lebensfähigkeit im harten Schorf, weisen sie doch keinerlei Degenerationsmerkmale auf.

Echte neue Talgdrüsen treten entsprechend den Ergebnissen von MONTAGNA u. CHASE (1950) erst vom 7. Tag an auf, und zwar in erheblich hypertrophischer Form. Bis zur 4. Woche übertreffen sie normale Drüsen an Zellgehalt und Durchmesser um das Zweifache, um sich dann allmählich wieder zurückzubilden. Ihre Lage ist in dem neuen, zunächst lockeren Bindegewebstreifen direkt unter dem Epithel. Mit ihrem Tiefferrücken in der Folgezeit kann man die Verlängerung, eigentlich die Neubildung der supraseboglandulären Follikelportion verfolgen. Diese streckt sich von der 3. Woche an und erreicht zu Beginn des 2. Monats Normwerte. Eine gewisse Basophilie läßt die neugebildeten Anteile deutlich hervortreten, wie es oft beschrieben wurde.

Auffällig ist, daß auch in dieser neuen Follikelportion beträchtliche Glycogenmengen auftreten. Dies findet sich dann nicht nur, wie von JOHNSON u. BEVELANDER (1946), MONTAGNA et al. (1952), STEIGLEDER (1957) und BRAUN-FALCO (1958) für die unversehrte Haarwurzel dargestellt wird, im mittleren Follikeldrittel, sondern in der gesamten äußeren Wurzelscheide. Proximal ist es in allen Schichten, distal nur in den oberen vorhanden (vgl. Abb. 20).

Besonders springen auch die durch die Wundsetzung bewirkten Veränderungen im Haarbalg ins Auge.

Wie oben beschrieben, vollzieht sich die Ausbildung eines neuen subepidermalen Bindegewebsstreifens in Stadien, welche mit den von DUNPHY u. UDUPA (1955) aufgestellten Begriffen der "Substratphase" und der "Kollagenphase" umrissen werden können. Parallel der Anhäufung des Grundsubstanzmaterials aus vorwiegend sauren Mukopolysacchariden und der Kollagenfaserbildung läßt sich ein bedeutender Anstieg der Aktivität an alkalischer Phosphatase in der betrachteten Region deutlich machen.

Ganz ähnliche Prozesse laufen nun mit etwa 5 Tagen Verspätung in der Bindegewebszone ab, welche die jetzt anagen werdenden Haarfollikel umgibt. Es zeigt sich hier nicht nur eine verstärkte Hale-Positivität (vgl. Abb. 14), sondern auch ein enormer Reaktionszuwachs an alkalischer Phosphatase (Abb. 19). Dieser tritt nicht nur, wie von KOPF (1957), BRAUN-FALCO (1958) und KLINGMÜLLER (1958) beschrieben, um die unteren Follikelpartien auf. Der junge anagene Follikel ist von einem Fermentmantel eingehüllt, der anfangs kontinuierlich in die subepidermale Aktivitätszone übergeht. Später, im Anagenstadium VI reduziert sich allerdings diese Hülle zu einer Fermentkappe um die unteren Follikelteile (Abb. 23). Schon zum Ende der 3. Woche hin geht auch die mit der Hale-PAS-Methode erfaßbare Grundsubstanzneubildung um den Follikel zurück.

Man erkennt also, daß proliferiertes Epithel- hier Epidermis, dort Haarfollikelzellen- sich an keiner Stelle mit altem unverändertem Bindegewebe verbindet. Es gewinnt erst durch die Vermittlung von neugestaltetem, variablem, zunächst mesenchymartigem Gewebe zu dieser Beziehung. Die vermittelnde Gewebszone braucht nicht massiv zu sein. Unter dem Epithel beträgt z.B. ihre Schichtdicke 2 -90 μ , um die Follikel 10-20 μ .

Die Anreicherung Hale-positiven Materials um die jungen Anagenfollikel drängt einen Vergleich mit den Verhältnissen bei Tieren mit synchronisiertem Haarzyklus auf. Von CHASE et al. (1953), BRAUN-FALCO u. THEISEN (1959 b) und OHNACKER I (1960) wurde die Verdickung des Coriums bei der Maus mit dem Eintritt ins Anagenstadium auf das Eineinhalbfache des ursprünglichen Maßes beobachtet. BRAUN-FALCO u. THEISEN (1959 b) beschrieben eine Anhäufung Hale-reaktiver Substanz in dieser Phase, der auch ein steigender Flüssigkeitsgehalt der Haut parallel geht. Sie stellten auch die mögliche Bedeutung der sauren Mukopolysaccharide für die Versorgung der Haarfollikel mit S-haltigen Verbindungen zur Keratinsynthese heraus.

Man kann sich vorstellen, daß durch die Abrasion eine Art von Synchronisierung des örtlichen Haarwachstums hervorgerufen ist. Wenn man die zeitliche Variation im Anlaufen des Anagenisierungsprozesses bei den telogenen Follikeln vernachlässigt, so werden durch die Verletzung alle Haarwurzeln in die Wachstumsphase übergeführt und damit ein local begrenzter synchronisierter Zyklus induziert.

Zum Unterschied von den Verhältnissen bei der Maus tritt aber die Vermehrung Hale-positiven Materials mehr auf das Haarbalggewebe begrenzt auf und nicht diffus im gesamten Corium. Damit bleibt eine gewisse Eigenständigkeit der Follikel erkennbar.

Zusammenfassend ist die Reaktion der Haarfollikel auf den Wundstimulus in der graphischen Darstellung 2 im Anhang wiedergegeben. Dabei läßt sich der Übergang der anfangs telogenen Haarwurzeln ins Anagenstadium sowohl durch Aufzeichnung der Mitoserate als auch der Follikellänge und des Durchmessers deutlich machen. Die graphische Darstellung darf jedoch nicht zu der Annahme verleiten, die Follikelentwicklung zeige eine uniforme Progredienz. Das Übersichtsfoto der Abb. 21, welches den Zustand am Ende der 3. Woche wiedergibt, macht schon deutlich, welcher Variationsbreite man sich gegenübersieht. Einige Follikel wachsen nur bis zu geringer Tiefe vor, durchlaufen ihre Anagenstadien sehr schnell und produzieren bereits Haare. Andere zeigen erst eine erhebliche Dickenzunahme, brauchen lange, bis sie ihren Platz tief im Corium erreichen und differenzieren sich erst dann aus. Ob dieses Verhalten mit der von SEGALL (1918) beschriebenen Papillenformation in verschiedener Höhe zusammenhängt oder mehr einer Tendenz der epithelialen Bestandteile der Follikel entspricht, läßt sich nicht entscheiden.

Die geschilderten Umstände machen auch deutlich, wie schwer eine Aussage über die Dauer der Entwicklungsstadien gefunden werden kann und wie problematisch sie sein muß. Als Durchschnittswerte kann man aber annehmen, daß die telogenen Follikel (nur von diesen ist hier die Rede, die von Anfang her anagenen zeigen so gut wie keine Wandlungen der Struktur) am 5. Tag zum ersten Mal anagene Anzeichen bieten, daß am 7. Tag zuerst solche im Stadium III, am 10. Tage im Stadium IV, am 14. Tag im Stadium VI gefunden werden. Dem entspricht, daß in der 3. Woche das Wundgebiet makroskopisch wieder zunehmende Behaarung zeigt. Am Ende des 1. Monats hebt sich die Region kaum noch von der Umgebung ab.

Ein Follikel würde also zum Durchlaufen der Anagenstadien

I bis V etwa 10 Tage benötigen. Er verharret dann im Stadium VI 2 - 4 Monate, so daß der Haarwurzelstatus nach dieser Zeit wieder normale Verhältnisse ergibt (20 % Anagen, 80 % Telogen).

Angesichts des geschilderten Verlaufes muß folgendes festgehalten werden:

1. Die Haarbulbi werden unterschiedlich schnell aktiv (Variation 5. - 21. Tag nach Wundsetzung)
2. Der Stand der Ausdifferenzierung geht nicht mit der erreichten Größe und Tiefe parallel.
3. Zum Durchlaufen der Entwicklungsstadien beanspruchen die Follikel verschieden lange Zeit.

Bei aller Gleichartigkeit der Reaktion zeigt sich doch ein erhebliches Ausmaß an Eigenständigkeit der Follikel.

Ob diese Folge des nichtsynchronisierten Haarzyklus ist oder eine durch die gleichen Ursachen bedingte diesem parallellaufende Erscheinung, muß dahingestellt bleiben.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Bei der Verfolgung des Verhaltens der Haarfollikel in oberflächlichen Hautwunden des Meerschweinchens stellt sich heraus, daß sie mit einem Aktivitätsumschwung reagieren, der den Verlaufsstadien ihres natürlichen Zyklus weitgehend folgt.

1. Am 1. Tag nach der Verletzung zeigt sich beträchtliche mitotische Aktivität in den oberen Partien der Haarfollikel des Wundrandgebietes, so daß von hier aus das Vorwachsen des Epithels über den Defekt vorangetrieben wird.

2. Mit diesen Zellströmen vereinigen sich am 2. Tag solche, welche ihren Ausgang von den äußeren Wurzelscheiden der gekappten Haarfollikel des Wundgebietes selbst nehmen und der jetzt hier zu beobachtenden starken Zunahme der Mitoserate entsprechen. Anagene und telogene Follikel beteiligen sich in gleichem Maße.

3. In der neuen noch dünnen Epidermis finden sich zunächst keine Mitosen, jedoch steigt am 3. Tag die eigene Proliferation rasch an mit deutlicher perifollikulärer Betonung.

4. Die neue Epidermis entsteht in einem durch Fibrinolyse und Exsudation unter dem Wundschorf freiwerdenden Raum und haftet zunächst nur am Rande und an den Haarfollikeln.

5. Die subepidermalen Exsudaträume füllen sich mit Zellelementen des Blutes und wandeln sich durch Einwandern von Fibroblasten in einen neuen Bindegewebsstreifen um, der den gesetzten Defekt ausfüllt. Die Bindegewebsbildung geht mit einer Anhäufung von Hale-positiver Grundsubstanz und starker Aktivität an alkalischer Phosphatase einher.

6. Die mitotische Aktivität in den oberen Follikelpartien und in der neuen Epidermis fällt zum 8. - 10. Tag hin wieder stark ab. Durch zusätzliche Volumenvermehrung der Zellen nimmt die Epidermis ein hypertrophisches Bild an, das am Ende der 1. Woche durch eine starke Granulose mit später folgender Hyperkeratose zurückgeht. Parakeratose

wird anfangs allgemein, vereinzelt noch bis zum Ende der 1. Woche gefunden.

7. Die anagenen Follikel des Wundgebietes zeigen keine auffälligen Veränderungen.

8. In den telogenen Follikelstümpfen tritt vom 5. Tag an mitotische Aktivität in der gesamten Länge auf. Es bildet sich ein Proliferationszentrum an der Spitze aus, das sich in einen Bulbus umwandelt. Bis zum 21. Tag treten telogene Follikel auf diese Weise ins Anagenstadium über. Ihr weiteres Wachstum und ihre Ausdifferenzierung läßt sich mit den von CHASE et al. (1951) für die Maus angegebenen Anagenstadien bezeichnen. Die Follikel benötigen durchschnittlich 10 Tage bis zum Anagenstadium VI.

Demzufolge wird die Wundfläche von der 3. Woche an behaart und ist nach 1 Monat wieder unauffällig.

9. Das Tieferwachsen der jungen anagenen Follikel ist mit der Anhäufung von Hale-positiver Grundsubstanz im perifollikulären Gewebe, das mit der dermalen Papille eine Einheit bildet, verbunden und einem starken Zuwachs an Aktivität alkalischer Phosphatase in diesem Gewebe. Die Follikel sind zeitweilig vollständig in einen Fermentmantel eingehüllt, der im Anagenstadium VI zu einer mit dem "Fermentball" (KLINGMÜLLER 1958) der Papille zusammenhängenden Fermentkappe reduziert wird.

10. Sämtliche Follikel der Region treten ins Anagenstadium ein. Follikeldegenerationen werden nicht beobachtet. Die neuen Haare weisen keine Verdünnungen oder sonstigen Degenerationsmerkmale auf. Eine Neogenese von Haarfollikeln von der Epidermis aus kann nicht ausgeschlossen werden, ist jedoch nicht sicher beweisbar.

Tabelle 4

Das Verhalten der Epidermis im Heilungsverlauf
(Es sind die Mittelwerte von je 10 Einzelmessungen
einer Epidermisschicht und die Streubreite angegeben.)

Tag nach Abrasion	Dicke in μ	Gesamtepidermis	
		Zellagen(ohne Str.corneum)	Mitosen pro 1 mm Schnitt- länge
vorher	50,2 (40,6-82,5)	4 (3-6)	1,8
0.	-	-	-
1.	-	-	-
2.	22,1 (8,9-38,1)	3 (1-6)	0,05
3.	43,9 (19,0-89,0)	4,5 (1-10)	10,9
4.	73,4 (38,1-114,0)	8,9 (6-14)	8,0
5.	95,8 (36,5-153,0)	10,0 (7-14)	8,2
7.	93,4 (63,5-127,0)	12,0 (10-16)	4,0
8.	143,5 (102,0-178,0)	15,1 (11-18)	3,0
9.	128,9 (102,0-165,0)	12,3 (11-14)	4,4
10.	108,7 (63,5-152,0)	10,8 (6-16)	2,9
12.	127,7 (89,0-165,0)	11,5 (8-14)	3,6
14.	105,6 (89,0-140,0)	9,6 (7-13)	3,7
17.	122,6 (76,0-152,0)	8,8 (6-11)	4,0
21.	115,4 (91,4-140,0)	9,0 (8-12)	1,5
25.	104,8 (70,0-152,0)	8,1 (5-14)	3,0
30.	62,3 (44,5-82,5)	3,9 (2-5)	2,0
35.	39,6 (25,4-50,7)	3,7 (3-5)	1,1
53.	61,1 (38,1-89,0)	4,5 (3-6)	2,1

Tag nach Abrasion	Str. corneum		Str.granulosum	
	Dicke in μ	(Zellagen Parakera- tose)	Dicke in μ	Zellagen
vorher	25,3 (14,0-44,4)	0	4,9 (2,5-8,9)	1,4 (1-3)
0.	-	-	-	-
1.	-	-	-	-
2.	1,8 (0-5,1)	0,6 (0-2)	-	-
3.	5,7 (0-12,7)	1,2 (0-3)	-	-
4.	7,6 (5,1-12,7)	0,3 (0-2)	9,3 (0-12,7)	2,6 (0-4)
5.	14,4 (10,2-25,4)	0,6 (0-6)	11,3 (0-25,4)	2,5 (0-5)
7.	18,7 (12,7-25,4)	-	21,8 (12,7-31,7)	4,8 (3-7)
8.	25,8 (19,0-31,8)	-	38,1 (25,4-63,5)	6,4 (5-9)
9.	25,4 (19,0-31,7)	-	27,7 (17,8-31,7)	5,1 (4-6)
10.	29,0 (12,7-38,1)	-	26,0 (12,7-38,1)	3,9 (2-6)
12.	22,5 (16,5-38,2)	-	32,2 (25,4-44,5)	4,9 (3-7)
14.	22,3 (12,7-31,7)	-	25,3 (12,7-35,5)	4,2 (3-6)
17.	43,5 (25,4-63,5)	-	25,1 (16,5-31,7)	4,0 (3-5)
21.	37,2 (29,5-50,8)	-	25,3 (16,5-38,1)	3,8 (3-5)
25.	27,4 (19,0-38,1)	-	20,7 (6,4-38,1)	4,0 (2-6)
30.	34,3 (19,0-51,0)	-	6,0 (3,8-12,7)	1,8 (1-3)
35.	18,4 (8,9-25,4)	-	3,9 (2,5-6,4)	1,5 (1-2)
53.	25,2 (15,2-44,4)	-	6,4 (2,5-12,7)	1,6 (1-2)

Graphische Darstellung zur Tab. 4.
Verhalten der Epidermis im Heilungsverlauf
(durch ausgeprägten Kurvenverlauf ist isoliert)

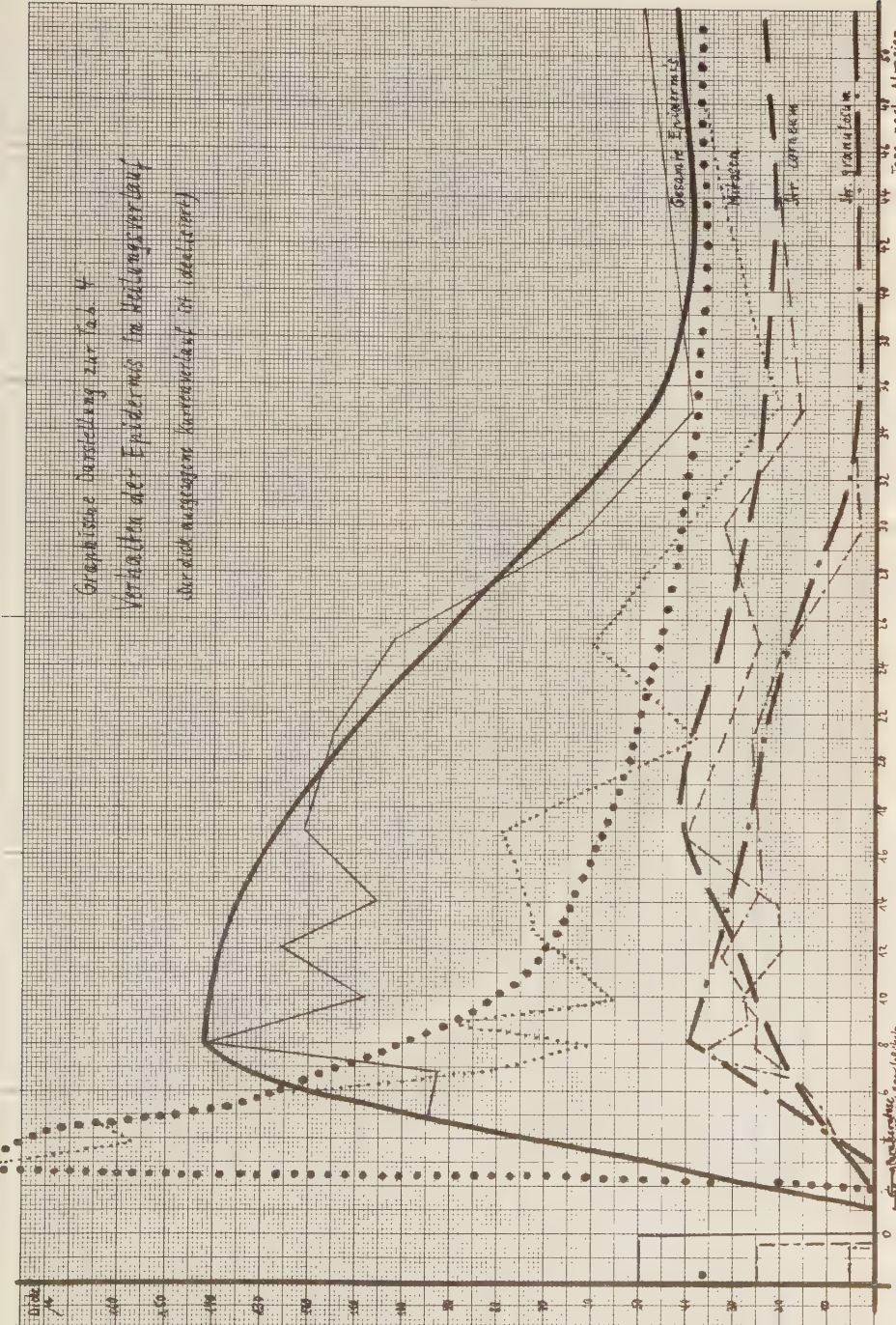


Tabelle 5

Das Verhalten der Haarfollikel im Heilungsverlauf
(Es sind Werte der vorherrschenden Stadien aufgezeichnet.)

Mitosen:

Tag nach Abrasion	Mitosen in tiefen Follikelpartien		Mitosen im oberen Follikelteil	
	anagen (Bulbus)	telogen (um Haarkolb.)	anagen	telogen
vorher	6-14	1-2	2-3	1-2
0.	6-14	1-2		1-2
1.	6-14	1-2		4-8
2.	8-10	1-2	10-22	
3.	6-10	1-2		6-10
4.	6-10	2-3		2-6
5.	6-10	4-10		3-7
7.		4-8		2-3
8.		2-7		1-3
9.		6-12		2-5
10.		4-10		1-2
12.		4-11		2-4
14.		4-14		1-4
17.		8-20		2-5
21.		8-14		2-4
25.		6-20		2-6
30.		6-14		1-4
35.		6-14		1-3
53.		6-15		1-4

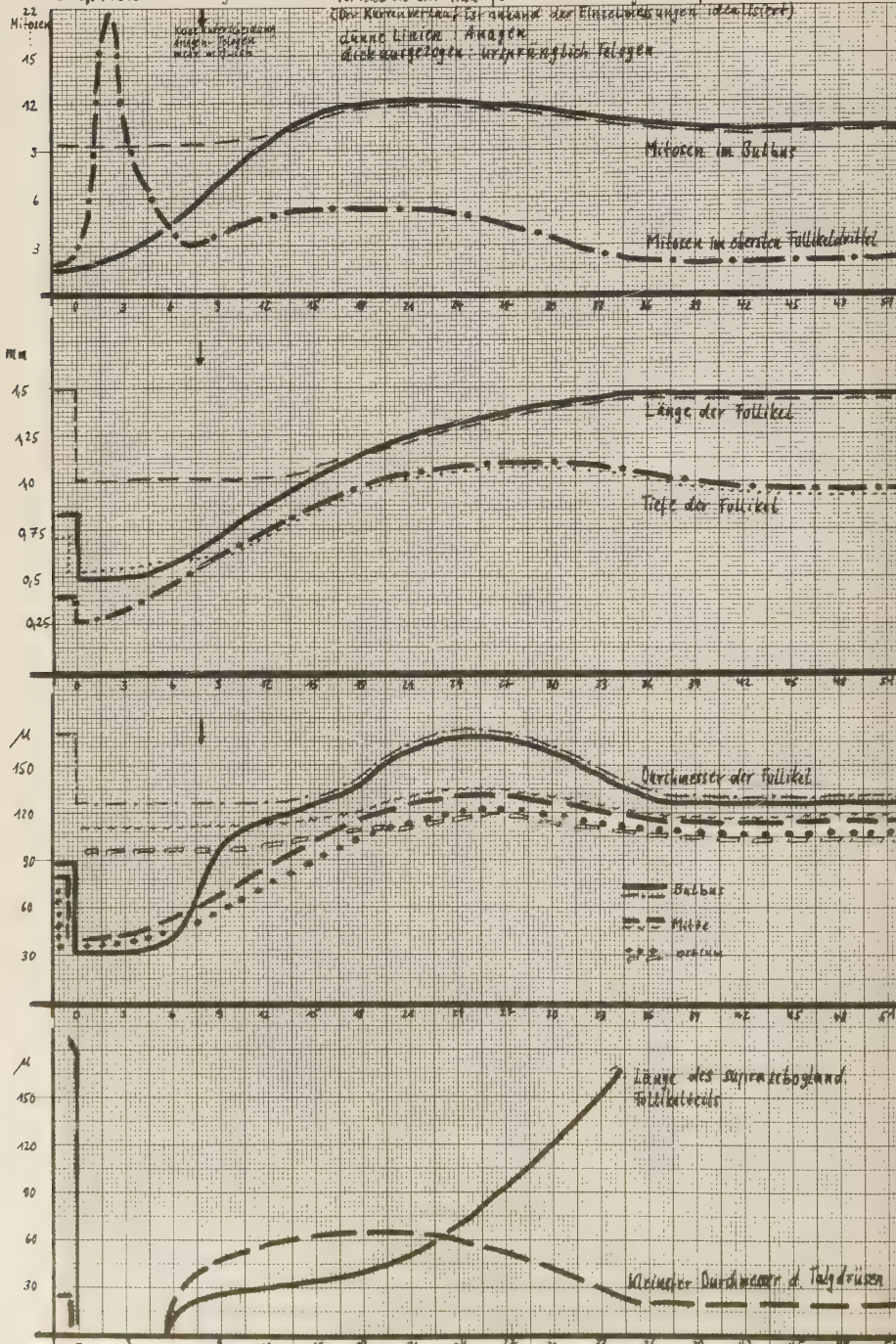
Maße der Follikel:

Tag nach Abrasion	Länge(mm)		Tiefe(mm)		Durchmesser telogen (μ)		
	anagen	telogen	anagen	telogen	Ostium	Mitte	Basis
vorher	1,5	0,8	0,7	0,4	60	70	60
0.	1,0	0,6	0,6	0,3	40.	35	35
1.	1,0	0,5	0,6	0,3	40	40	35
2.	0,9	0,5	0,5	0,3	60	60	35
3.	0,9	0,6	0,6	0,4	50	60	40
4.	0,8	0,5	0,6	0,3	40	40	30
5.	1,0	0,5	0,9	0,4	40	35	50
7.	0,9	0,6	0,8	0,5	75	90	120
8.		0,7		0,6	60	70	90
9.		0,8		0,65	80	80	120
10.		0,75		0,6	90	90	120
12.		0,7		0,65	90	75	100
14.		0,75		0,65	90	90	110
17.		1,2		1,1	100	120	150
21.		1,2		1,0	120	125	160
25.		1,3		1,1	130	135	190
30.		1,35		1,1	130	110	130
35.		1,5		1,0	120	120	130
53.		1,5		0,8	100	110	130

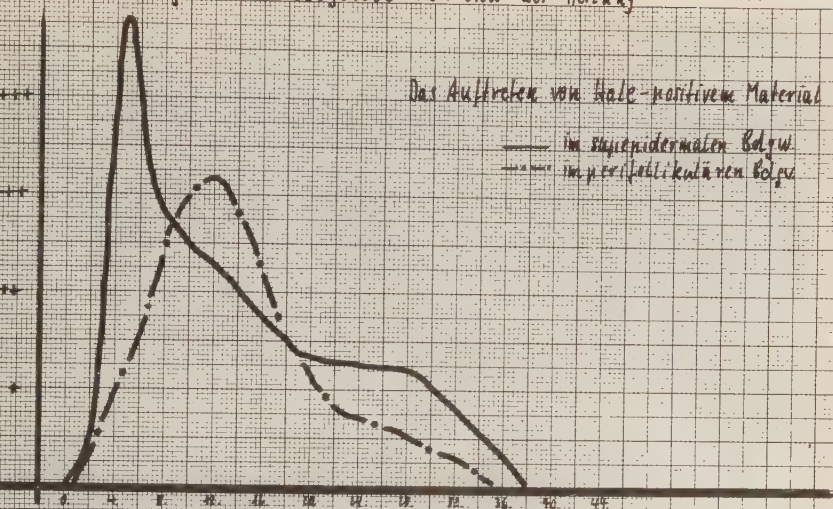
Talgdrüse und suprasedoglandulärer Follikelteil:

Tag nach Abrasion	Talgdrüse Durchmesser(μ)	Zellen pro Querschnitt	Länge des suprasedoglandulären Follikelteils(μ)
vorher	20-30	6-10	180-240
0.	-	-	-
7.	30-60	10-30	20-50
8.	30-60	10-30	20-60
9.	30-60	10-25	30-80
10.	30-60	15-30	30-90
12.	30-80	15-30	30-90
14.	30-80	15-40	30-90
17.	30-90	15-40	30-90
21.	30-70	15-35	60-90
25.	30-70	10-35	60-120
30.	25-65	10-30	100-150
35.	20-30	10-25	180-200
53.	15-30	8-15	180-240

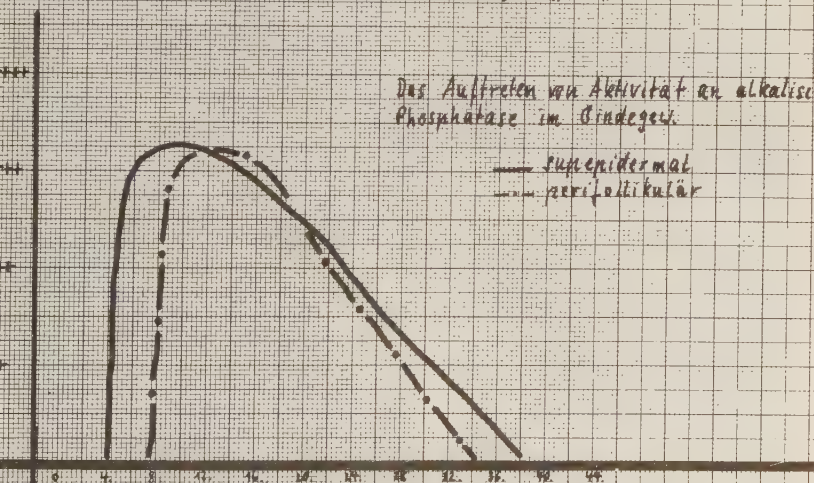
Graphische Darstellung zur Tab. 5: Verhalten der Haarfollikel im Heilungsverlauf



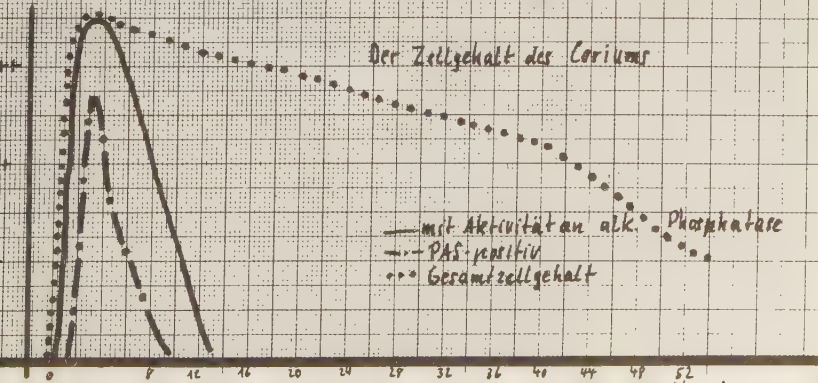
Das Auftreten von Hale-positive Material



Das Auftreten von Aktivität an alkalischer Phosphatase im Bindegewebe



Der Zellgehalt des Coriums



Abbildungen:

Abb. 1: Haar-
durchtrittsstel-
len durch den
Wundschorf, gebil-
det von einem
Zylinder aus fla-
chen Zellen, die
auch auf der
Schorfoberfläche
ausschwärmen. Talg-
drüsenformation
inmitten degenerie-
render Leucocyten
im Schorf. 1. Tag
nach Wundsetzung
HE-Vergr. 256x

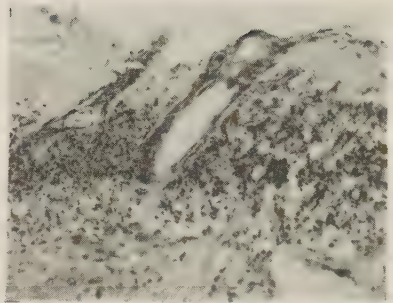


Abb 2: Wundrandgebiet am
1. Tag. In den oberen Par-
tien der beiden Follikel
zahlreiche Mitosen (mit
Colcemid gerafft). Beginn
der Epithelwanderung nach
links unter den Schorf.
HE-Vergr. 256 x

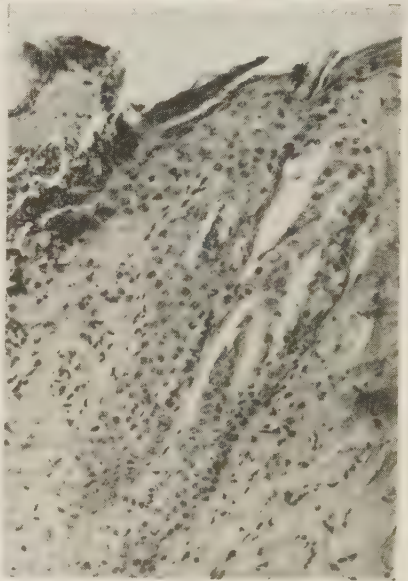


Abb. 3: Stark verbreiteter
positiver Reaktionsaufall
auf alkalische Phosphatase
24 Std.nach der Verletzung.
Das obere schwarze Band
entspricht der Zone dege-
nerierender Leucocyten im
Schorf. Im Corium diffuse
Durchsetzung mit positiv
reagierenden Elementen.
Gomori-Meth. Vergr. 51 x

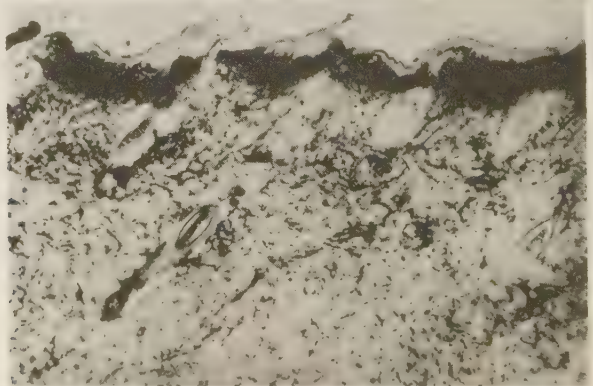


Abb.4: Telogener Follikel im Wundgebiet am 2.Tag.Zahlreiche Mitosen im oberen Teil. Man sieht bereits eine 2-3-schichtige Epidermis über große mit Blut- elementen gefüllte Räume gelagert. HE.Verg.256x

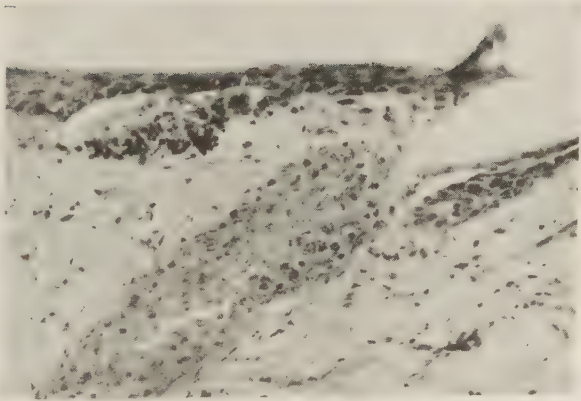


Abb.5: Am 2.Tag schon vollständige Epithelbedeckung, darüber der Schorf etwas abgehoben, darunter Exsudaträume, in denen Zellen mit Aktivität an alkalischer Phosphatase liegen. Die Epitheldecke haftet nur an ihrer Quelle, den Haarfollikeln. Gomori-Meth. Vergr.129x

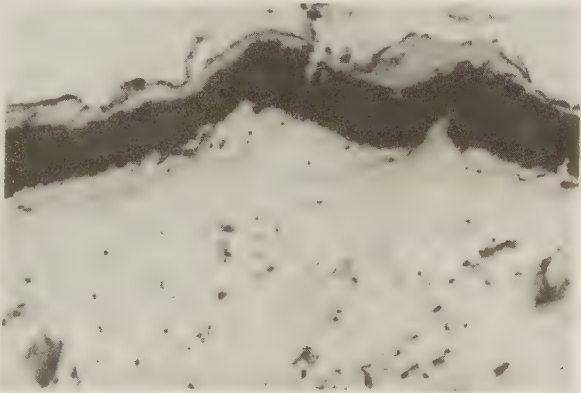


Abb.6: Lebhaft mitotische Aktivität in der neuen Epidermis, perifollikulär betont. 3.Tag nach Abrasion.Die Epidermis mit basal großen Zellen, die mit Ausläufern mit den Fibroblasten im subepidermalen Raum zusammenzuhängen scheinen. HE.Vergx328x

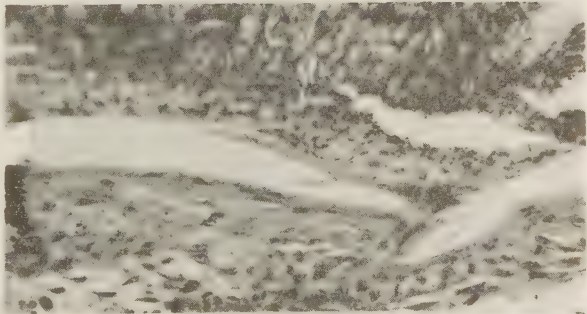


Abb.7: Reichtum an Hale-positivem Material unter der neuen, hypertrophischen Epidermis. In dieser Anhäufung von Glycogen in der Mitelzone. 4.Tag. Hale-PAS-R. Vergr.129x

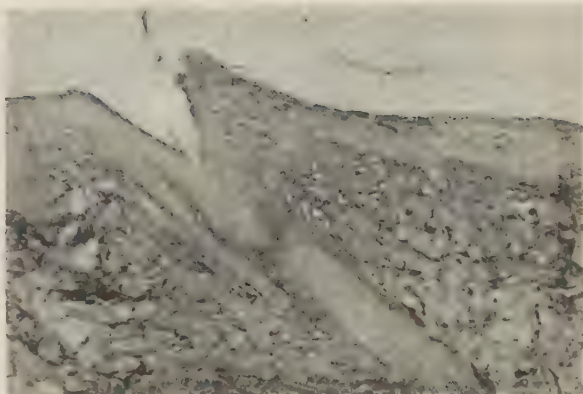


Abb.8: Der neue subepidermale Bindegewebsstreifen mit starker Aktivität an alkalischer Phosphatase, links noch als Exsudatblase, rechts schon verfestigt. 4.Tag.Gomori-M. Vergr.51x

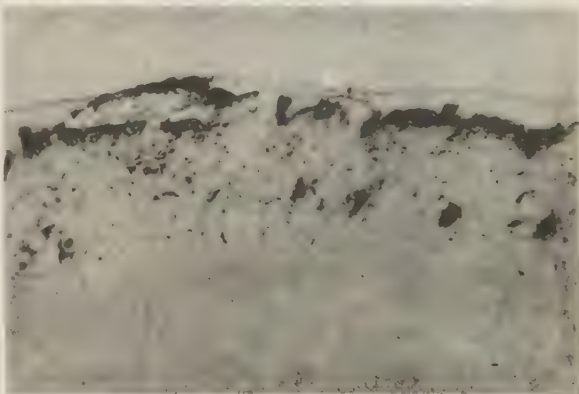


Abb. 9: Unschärfe Begrenzung von hypertrophischer Epidermis und neuem noch lockerem Bindegewebe. Zahlreiche Mitosen in der Epidermis.Parakeratose.5.Tag. HE. Vergr.256x

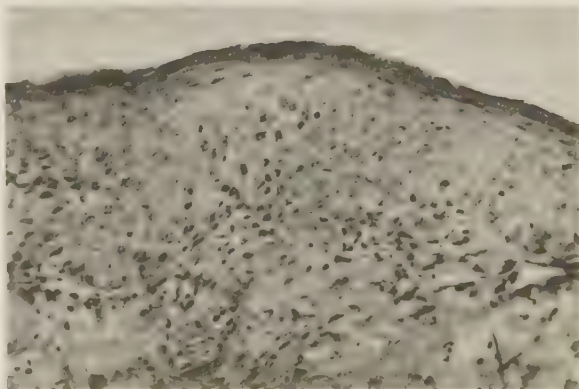


Abb.10: 2 Follikel, die ins Anagenstadium I eintreten. Man erkennt deutlich den oberen regenerierten basophilen Anteil. Weite Kapillaren und zellige Infiltration im Corium. 5.Tag HE. Vergr. 102x

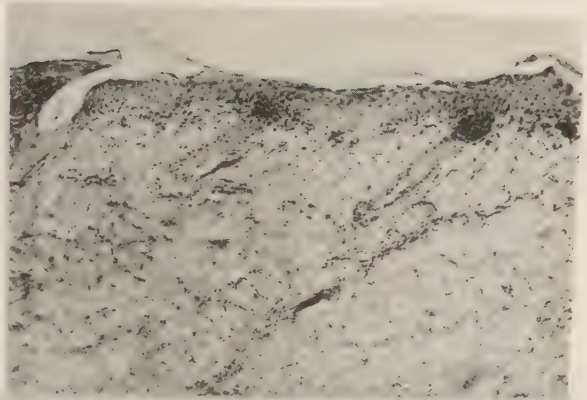


Abb.11: PAS-positive Substanz in der neuen Epidermis und Durchsetzung des Corium mit PAS-positiven Zellen. 5.Tag. PAS-R. Vergr. 129x

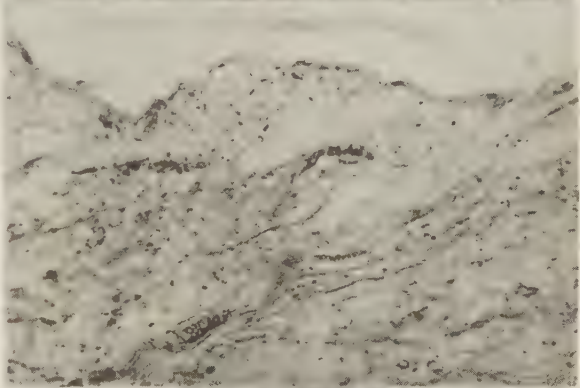


Abb. 12: Follikel im Anagenstadium II mit neuer Talgdrüse. Das perifollikuläre Gewebe aufgelockert und vielkernig. 7.Tag. HE. Vergr. 129x

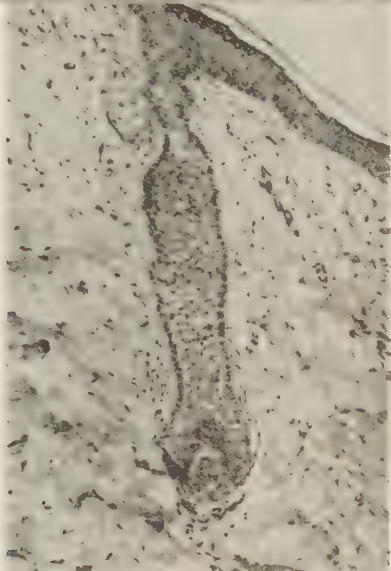


Abb. 13: Ein tieferdringender Follikel von zellreichem Gewebe umhüllt. 8.Tag. HE.Vergr. 328x

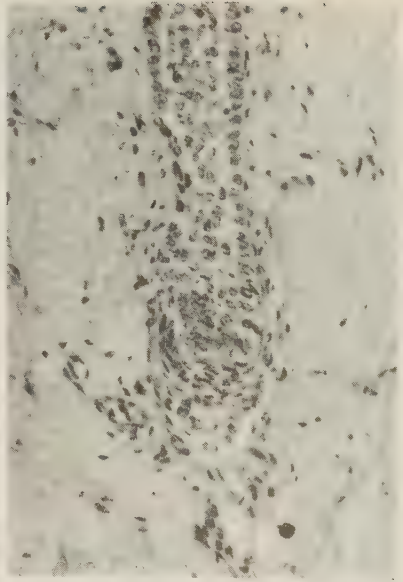
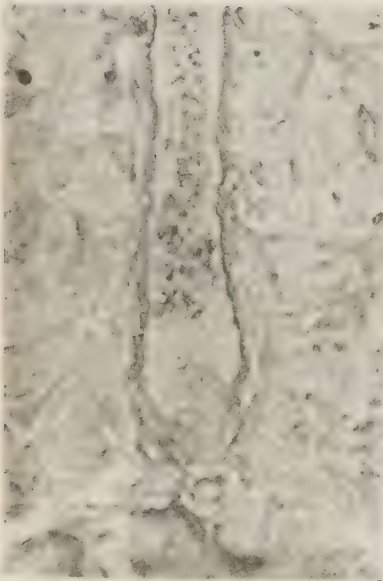


Abb. 14: Anhäufung von Hale-positiver Grundsubstanz um tiefertretenden Follikel. Beginnende Papillenbildung. Glycogen im Follikelepithel. 8.Tag.Hale-PAS-R.Vergr.256x

Abb. 15: Granulose der hypertrophischen Epidermis. Fischzug-artige Lagerung der Fibroblasten und große Kapillaren im regenerierten Bindegewebsstreifen. 8.Tag.HE.Vergr. 256x

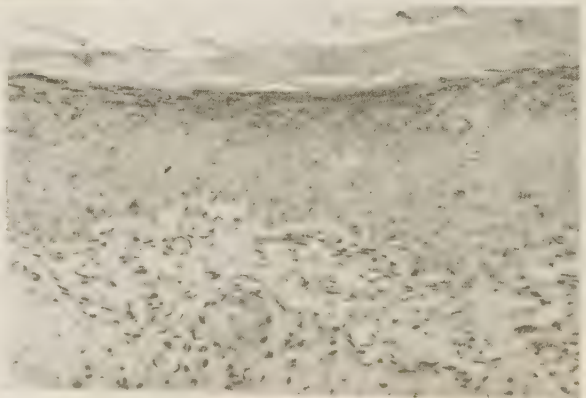


Abb. 16: Follikel im Anagen II. Mitosen in der gesamten Länge. Follikuläre Hyperkeratose. 9.Tag.HE.Vergr. 102x

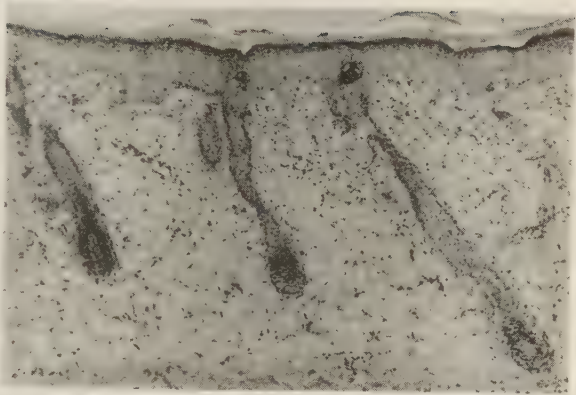


Abb. 17: Follikel im Anagen III. Multiple Aussprossung von Talgdrüsenanlagen. Starke mitotische Aktivität in der Haarmatrix. 9.Tag. HE.Vergr.129x

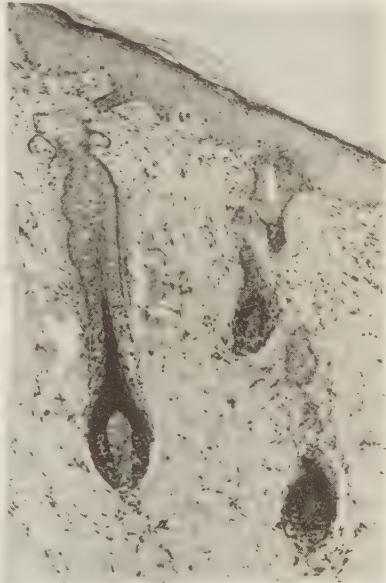


Abb. 18: Detailbild von Abb. 17. Differenzierung des Bulbus, Bildung des Haarkegels. 9.Tag. HE. Vergr. 328x



Abb. 19:
Starke Akti-
vität alka-
lischer Phos-
phatase im
neuen Binde-
gewebe. Fer-
mentmantel um
junge anagene
Follikel.
Starke Akti-
vität in der
dermalen Haar-
papille.
10.Tag.Gomori-
M.Vergr.129x

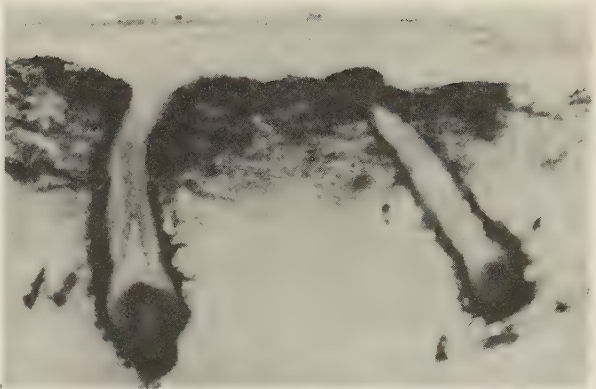


Abb. 20: Glycogen in der
äußeren Wurzelscheide
bis zum Ostium und in der
Epidermis.14.Tag.PAS-R.
Vergr.102x



Abb. 21: Übersichtsbild am
21. Tag.Follikel meist im
Anagen IV-VI, von sehr
unterschiedlicher Größe.
Epidermis noch relativ
dick.HE.Vergr.40x

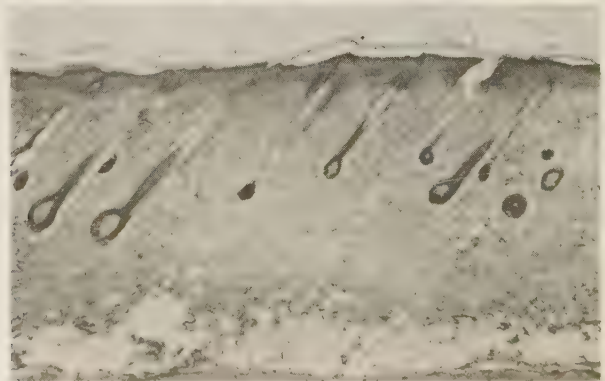


Abb. 22: Anagen I-Follikel noch am 21.Tag. Daneben tief im Bindegewebe stehende Follikel im Anagen VI. Ein oberer regenerierter Follikelteil hebt sich durch stärkere Basophilie im verfestigten neuen Bindegewebsstreifen ab. HE.Vergr. 102x

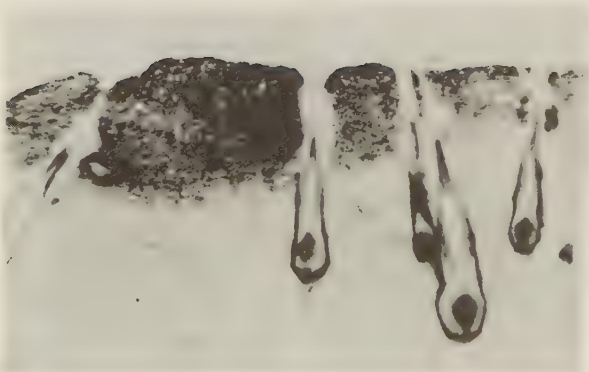


Abb. 23: Noch starke Aktivität an alkalischer Phosphatase im neuen Bindegewebe. Fermentmantel um junge AnagenVI-Follikel. Starke Aktivität in der dermalen Haarpapille. 21.Tag. Gomori-M. Vergr. 51x

Abb. 24: Kapillaren-
darstellung um Follikel.
Pseudopositive innere
Wurzelscheide. 35.Tag.
Gomori-M. Vergr. 129x

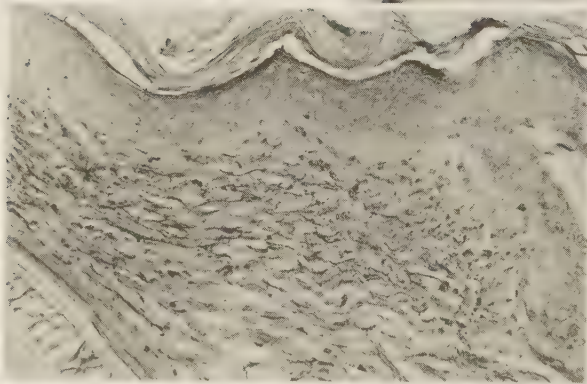


Abb. 25: Feine neue elastische Fasern im subepidermalen
Bindegewebsstreifen. 53. Tag. Resorcin-Fuchsin-Kernechtrot.
Vergr. 256x

L i t e r a t u r

1. ABERCROMBIE, M., M.H.FLINT and D.W.JAMES: Collagen formation and wound contraction during repair of small excised wounds in the skin of rats. *J.Embryol.exp.Morph.* 2 (1954) 264-274
2. ALLGÖWER, M.: The cellular basis of wound repair. Charles C.Thomas, Springfield, III. 1956
3. ANDREW, W. and N.V.ANDREW: Lymphocytes in the normal epidermis of the rat and of man. *Anat.Rec.* 104 (1949) 217-241
4. AREY, L.B.: The method of repair in small wounds. *Anat. Rec.* 29 (1925) 345
5. AREY, L.B.: Certain basic principles of wound healing. *Anat.Rec.* 51 (1932) 299-313
6. ARGYRIS, T.S.: The relationship between the hair growth cycle and the response of mouse skin to X-irradiation. *Amer.J.Anat.* 94 (1954) 439-471
7. BALAZS, A. and H.J.HOLMGREN: The basic dye-uptake and the presence of a growth inhibiting substance in the healing tissue of skin wounds. *Exp. Cell Res.* 1 (1950) 206-216
8. BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. G.Thieme, Stuttgart 3.Aufl. 1959
9. BILLINGHAM, R.E.: A reconsideration of the phenomenon of hair neogenesis with particular reference to the healing of cutaneous wounds in adult mammals. In Montagna, W. a.R.A.Ellis: The biology of hair growth Academic Press New York 1958 S. 451-468
10. BILLINGHAM, R.E. and P.B.MEDAWAR: Pigment spread and cell heredity in guinea-pigs' skin. *Heredity* 2 (1948) 29-47
11. BILLINGHAM, R.E. and P.S.RUSSELL: Incomplete wound contracture and the phenomenon of hair neogenesis in rabbits' skin. *Nature* 177 (1956) 791
12. BISHOP, G.H.: Regeneration after experimental removal of skin in man. *Amer.J.Anat.* 76 (1945) 153-181
13. BOYD, W.: A textbook of pathology: an introduction to medicine. Lea & Febiger, Philadelphia 5.ed. 1950 125-131
14. BRADFIELD, J.R.G.: Alkaline phosphatase in invertebrate sites of protein secretion. *Nature* 157 (1946) 876

15. BRAUN-FALCO, O.: Histochemische und morphologische Studien an normaler und pathologisch veränderter Haut. Arch.Derm.Syph.(Berl.) 198 (1954) 111-198
16. BRAUN-FALCO, O.: Histochemie des Bindegewebes. Arch.klin. exp.Derm. 206 (1957) 319-344
17. BRAUN-FALCO, O.: The histochemistry of hair follicle. In Montagna, W.a.R.A.Ellis: The biology of hair growth. Academic Press New York 1958a S.65-90
18. BRAUN-FALCO, O.: Über Untersuchungen des Hautbindegewebes mit der Hale-PAS-Reaktion (Ritter und Oleson) unter normalen Bedingungen und bei Erkrankungen des Hautbindegewebes. Acta histochem. 5 (1958 b) 10-24
19. BRAUN-FALCO, O.: Die Histochemie der Haut; in Gottron, H.A., W.Schönfeld: Dermatologie und Venerologie, einschließlich Berufskrankheiten, Dermatologischer Kosmetik und Andrologie. Bd.I, Teil 1 G.Thieme, Stuttgart 1961 S.366-472
20. BRAUN-FALCO, O.: Klinik und Pathomechanismus der Endoxan-Alopezie als Beitrag zum Wesen cytostatischer Alopecien. Arch.klin.exp.Derm. 212 (1961) 194-216
21. BRAUN-FALCO, O.: Über die mitotische Aktivität in der Haar-matrix bei der Albinomaus während eines künstlich induzierten Haarzyklus. Arch.klin.exp.Derm. 215 (1962) 63-78
22. BRAUN-FALCO, O.: Über die mitotische Aktivität in der Epidermis während eines künstlich induzierten Haarzyklus bei der Albinomaus. Arch.klin.exp.Derm. 220 (1964) 219-233
23. BRAUN-FALCO, O. und B.RATHJENS: Beitrag zum Studium histochemischer Reaktionen an Keratin und anderen cutanen Gewebsanteilen. Acta histochem. 1 (1954) 82-94
24. BRAUN-FALCO, O. und H.THEISEN: Über die Wirkung von Enzym-inhibitoren auf das Haarwachstum bei Ratten. Arch.klin.exp.Derm. 208 (1959a) 317-324
25. BRAUN-FALCO, O. und H.THEISEN: Über Veränderungen im Hautbindegewebe während des Haarwachstumszyklus bei der Maus. Arch.klin.exp.Derm. 209 (1959 b) 426-434
26. BREEDIS, V.: Regeneration of hair follicles and sebaceous glands from the epithelium of scars in the rabbit. Cancer Res. 14 (1954) 575

27. BROWN, J.B. and F. McDOWELL: Epithelial healing and the transplantation of skin. *Ann. Surg.* 115 (1942) 1166-1180
28. BULLOUGH, W.S.: Mitotic activity in the adult male mouse, *Mus musculus* L. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping. *Proc. Roy. Soc. B* 135 (1948a) 212-233
29. BULLOUGH, W.S.: The effects of experimentally induced rest and exercise on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L. *Proc. Roy. Soc. B* 135 (1948 b) 233-242
30. BULLOUGH, W.S.: The effect of high and low temperatures on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L. *J. exp. Biol.* 26 (1949 a) 76-82
31. BULLOUGH, W.S.: The relation between the epidermal mitotic activity and the blood-sugar level in the adult male mouse, *Mus musculus* L. *J. exp. Biol.* 26 (1949 b) 83-99
32. BULLOUGH, W.S.: Age and mitotic activity in the male mouse, *Mus musculus* L. *J. exp. Biol.* 26 (1949 c) 261-286
33. BULLOUGH, W.S.: The action of colchicine in arresting epidermal mitosis. *J. exp. Biol.* 26 (1949 d) 287-291
34. BULLOUGH, W.S.: The energy relations of mitotic activity. *Biol. Rev.* 27 (1952) 133-168
35. BULLOUGH, W.S.: Hormones and mitotic activity. *Vitam. and Horm.* 13 (1955) 261-292
36. BULLOUGH, W.S.: Growth control in mammalian skin. *Nature* 193 (1962) 520-523
37. BULLOUGH, W.S. and E.A. EISA: The diurnal variations in the tissue glycogen content and their relation to mitotic activity in the adult male mouse. *J. exp. Biol.* 27 (1950) 257-263
38. BULLOUGH, W.S. and E.B. LAURENCE: Technique for study of small epidermal wounds. *Brit. J. exp. Path.* 38 (1957 a)
39. BULLOUGH, W.S. and E.B. LAURENCE: Energy relations of epidermal mitotic activity adjacent to small wounds. *Brit. J. exp. Path.* 38 (1957 b) 278-283
40. BULLOUGH, W.S. and E.B. LAURENCE: The mitotic activity of the follicle. In Montagna, W. a. R. A. Ellis: *The biology of hair growth*. Academic Press New York 1958 S. 171-187

41. BULLOUGH, W.S. and E.B. LAURENCE: The control of mitotic activity in mouse skin. *Dermis and hypodermis. Exp. Cell Res.* 21 (1960) 394-405
42. BUNTING, H., G.B. WISLOCKI and E.W. DEMPSEY: The chemical histology of human eccrine and apocrine sweat glands. *Anat. Rec.* 100 (1948) 61-77
43. BUNTING, H. and R.F. WHITE: Histochemical studies of skin wounds in normal and scorbutic guinea-pigs. *Arch. Path.* 49 (1950) 590-600
44. BUTCHER, E.O.: Development of pilary system and the replacement of hair in mammals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 53 (1951) 508-516
45. BUTCHER, E.O.: Restitutive growth in the hair follicle of the rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 83 (1959) 369-377
46. CARRANZA, F.A. and R.L. CABRINI: Histochemical behavior of healing wounds. *J. invest. Derm.* 40 (1963) 27-36
47. CHASE, H.B.: Growth of the hair. *Physiol. Rev.* 34 (1954) 113-126
48. CHASE, H.B. and W. MONTAGNA: Relation of hair proliferation to damage induced in the mouse skin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 76 (1951) 35
49. CHASE, H.B., H. RAUCH and V.W. SMITH: Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. *Physiol. Zool.* 24 (1951) 1-8
50. CHASE, H.B., W. MONTAGNA and J.D. MALONE: Changes in skin in relation to the hair growth cycle. *Anat. Rec.* 116 (1953) 75-82
51. CLARK, E.R. and E.L. CLARK: Growth and behavior of epidermis as observed microscopically in observation chambers inserted in the ears of rabbits. *Amer. J. Anat.* 93 (1953) 171
52. COLLINS, H.H.: Studies of normal moult and of artificially induced regeneration of pelages in *Peromyscus*. *J. exp. Zool.* 27 (1918) 73-99
53. CONVERSE, J.M. and H.H.T. ROBB-SMITH: The healing of surface cutaneous wounds: its analogy with the healing of superficial burns. *Ann. Surg.* 120 (1944) 873
54. COOPER, J.H.: Microanatomical and histochemical observations on the dermal-epidermal junction. *Arch. Derm.* 77 (1958) 18-22

55. CROUNSE, R.G. and E.J.van SCOTT: Changes in scalp hair roots as a measure of toxicity from cancer chemotherapeutic drugs. *J.invest.Derm.* 35 (1960) 83-90
56. COWDRY, E.V. and H.C.THOMPSON: Localization of maximum cell division in epidermis. *Anat.Rec.* 88 (1944) 403-409
57. DANIELLI, J.F.: A critical study of techniques for determining the cytological position of alkaline phosphatase. *J.exp.Biol.* 22 (1946) 110-117
58. DAWSON, H.L.: A study of hair growth in the guinea pig (*Cavia cobaya*). *Amer.J.Anat.* 45 (1930) 461-484
59. DELWAIDE, P.: Activité mitotique dans l'épiderme de différents organes au cours de la régénération cutanée chez le cobaye. *C.R.Soc.Biol.(Paris)* 150 (1956) 1056-1059
60. DRY, F.W.: The coat of the mouse (*Mus musculus*). *J.Genet.* 16 (1926) 287-340
61. DUNPHY, J.E. and N.UDUPA: Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wounds. *New Engl. J.Med.* 253 (1955) 847-851
62. DUSTIN, A.P.: La pycnose expérimentale-ou crise caryoclasique-réalisée par l'injection de dérivées de l'aniline. *C.R.Soc.Biol. (Paris)* 93 (1925) 465-467
63. DUSTIN, A.P.: Les poisons caryoclasiques, moyens d'analyse cytophysiologique. *Arch.Anat.micr.Morph.exp.* 25 (1929) 37-48
64. DUSTIN, A.P.: Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales; Deuxième mémoire: action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker, de la souris. *Bull.Acad.roy.Méd.Belg. Sér. 5* 14 (1934) 487-502
65. EDWARDS, L.C. and J.E.DUNPHY: Wound healing I. Injury and normal repair. *New Engl. J.Med.* 259 (1958) 224-233
66. EHRLICH, W.E.: Die Entzündung; in Büchner, F., E.Letterer, F.Roulet: *Handbuch der allgemeinen Pathologie* Bd.7 Springer-Verlag Berlin 1956
67. EHRLING, F.: Die Regenerationszeit der menschlichen Epidermis. *Hautarzt* 13 (1962) 499-502
68. EICHENLAUB, F.J. and R.A.OSBOURN: Studies in the histogenesis of the epidermis. *Arch.Derm.Syph.* 64 (1951) 700

69. EISEN, A.Z., J.B.HOLYOKE and W.C.LOBITZ: Responses of the superficial portion of the human pilosebaceous apparatus to controlled injury. *J.invest.Derm.* 25 (1955) 145-156
70. FELL, H.B. and J.F.DANIELLI: The enzymes of healing wounds. I. The distribution of alkaline phosphomonoesterase in experimental wounds and burns in the rat. *Brit.J.exp.Path.* 24 (1943) 196-203
71. FERREIRA-MARQUES, J. and C.A.PARRA: Contribution to the study of stratum granulosum and the epidermis biology: Stratum oxybioticum and Stratum anoxybioticum. *Acta derm.-venereol.(Stockh.)* 40 (1960) 241-255
72. FIRKET, H.: Recherches sur la régénération de la peau de Mammifère. Première Partie: Introduction et étude histologique (Evolution générale et analyse quantitative) S.309-334 Deuxième Partie: Etude histochimique S.335-351 *Arch.Biol.(Liège, Paris)* 62 (1951)
73. FLEMMING, W.: Zur Kenntnis der Regeneration der Epithelien beim Säugetier. *Arch.mikrosk.Anat.(Berl.)* 23 (1884) 148-154
74. FRENCH, J.E. a.E.P.BENDITT: Observations on the localization of alkaline phosphatase in healing wounds. *Arch.Path.* 57 (1954) 352-356
75. FULAR, W.: Der Zellersatz in der menschlichen Epidermis Gegenbaurs morph. Jb. 96 (1955) 1-13
76. GEDIGK, P.: Histochemische Darstellung von Kohlenhydraten *Klin.Wschr.* 1952 1057-1065
77. GHADIALLY, F.N.: Effect of trauma on growth of hair. *Nature* 181 (1958) 993
78. GILLMAN, T.: Healing of cutaneous abrasions and of incisions closed with sutures or plastic adhesive tape-A comparison with special reference to epithelial-connective tissue relations during regeneration, repair and in neoplasia. *Med.Proc.* 4 (1958) 751-765
79. GILLMAN, T., J.PENN, D.BRONKS, M.ROUX: Reactions of healing wounds and granulation tissue in man to Auto-Thiersch Autodermal and Homodermal grafts. *Brit.J.Plast.Surg.* 6 (1953) 153-223

80. GILLMAN, T., J. PENN, D. BRONKS, M. ROUX: Implications of epidermal-dermal relations following injury for understanding association of carcinogenesis with hair regeneration or scars. *Experientia (Basel)* 11 (1955a) 493
81. GILLMAN, T., J. PENN, D. BRONKS, M. ROUX: A re-examination of certain aspects of the histogenesis of the healing of cutaneous wounds. A preliminary report. *Brit. J. Surg* 43 (1955 b) 141
82. GILLMAN, T., J. PENN: Studies on the repair of cutaneous wounds: I. Healing of incised wounds with reference to epidermal reactions to sutures and the pathogenesis of carcinoma in scars. *Med. Proc., Suppl.* 2 (1956 a) 121-149
83. GILLMAN, T., J. PENN: Studies on the repair of cutaneous wounds. II. The healing of wounds involving loss of superficial portions of the skin. *Med. Proc. Supl.* 2 (1956 b) 150-186
84. GOLD, N. I. and B. S. GOULD: Collagen fiber formation and alkaline phosphatase. *Arch. Biochem.* 33 (1951) 155
85. GOMORI, G.: Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 42 (1939) 23-26
86. GOULD, B. S. and N. I. Gold: Studies on the alkaline Phosphatase associated with regenerating connective tissue fibers. *Arch. Path.* 52 (1951) 413-422
87. GRAUMANN, W.: Haut. in Graumann, W. u. K. Neumann: *Handbuch der Histochemie Bd. II Polysaccharide Teil 2*, G. Fischer, Stuttgart 1964 S. 443-477
88. HADDOW, A., L. A. ELSON, F. M. F. ROE, K. M. RUDALL, G. M. TIMMIS: Artificial production of coat colour in the albino rat. Its relation to pattern in the growth of hair. *Nature* 155 (1945) 379-381
89. HAM, A. W.: *Histology*. J. B. Lippincott, Philadelphia 1950 S. 385-391
90. HARVEY, S. C.: The healing of the wound as a biologic phenomenon. *Surgery* 25 (1949) 655-671
91. HOWES, E. L., J. W. SOOY and S. C. HARVEY: The healing of wounds as determined by their tensile strength. *J. Amer. med. Ass.* 92 (1929) 42-45

92. HUDACK, S.S. and J.W. BLUNT: Basic processes in healing. *Amer. J. Surg.* 80 (1950) 680-684
93. IMMERS, J.: Chemical and histochemical demonstration of acid esters by acetic iron reagent. *Exp. Cell Res.* 6 (1954) 127-133
94. JEENER, R.: Cytochemical effects of Oestradiol. *Nature* 159 (1947) 578
95. JOHNSON, F.R. and R.M.H. McMINN: The association of alkaline phosphatase with fibrogenesis. *Anat.* 92 (1958) 544-550
96. JOHNSON, P.L. and G. BEVELANDER: Glycogen and phosphatase in the developing hair. *Anat. Rec.* 95 (1946) 193-200
97. KIM, J.H., F. HERRMANN and M.B. SULZBERGER: The effect of shaving on the growth of the hair of the human glabrous skin. *Berufsdermatosen* 9 (1961) 197-205
98. KLIGMAN, A.M.: Neogenesis of human hair follicle. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 83 (1959) 507-511
99. KLIGMAN, A.M.: The human hair cycle. *J. invest. Derm.* 33 (1959) 307
100. KLIGMAN, A.M. and J.S. STRAUSS: The formation of vellus hair follicles from human adult epidermis. *J. invest. Derm.* 27 (1956) 19-23
101. KLINGMÜLLER, G.: Histochemische Befunde alkalischer Phosphatasen an normalen und kranken Haarwurzeln. *Hautarzt* 9 (1958) 176-180
102. KLINKEN-RASMUSSEN, L.: Quantitative morphological studies on cycle changes in the mouse skin with special reference to carcinogenesis. I. Cell counts in the epidermis and hair follicles during the first two hair cycles. *Acta path. microbiol. scand.* 34 (1954 a) 313-328
103. KLINKEN-RASMUSSEN, L.: Quantitative morphological studies on cyclic changes in mouse skin with special reference to carcinogenesis. II. Mitotic activity in the epidermis and hair follicles during the first two hair cycles. *Acta path. microbiol. scand.* 35 (1954 b) 523-536
104. KOPF, A.W.: The distribution of alkaline phosphatase in normal and pathologic human skin. *Arch. Derm.* 75 (1957) 1-37

105. KÜHNAU, J.: Biochemie der Wundheilung. Arch.klin.Chir. 301 (1962) 23-38
106. LACASSAGNE, A. a.R. LATARJET: Action of methylolanthrene on certain scars of the skin in mice. Cancer Res. 6 (1946) 183-188
107. LAYTON, L.L., D.R. FRANKEL, J.H. SHER, S. SCAPA, G. FIEDLER: Importance of the synthesis of acidic polysaccharide for wound healing. Nature 181 (1958) 1543-1544
108. LEBLOND, C.P.: Histological structure of hair, with brief comparison to other epidermal appendages and epidermis itself. Ann.N.Y.Acad.Sci. 53 (1951) 464-475
109. LINDNER, J.: Die Morphologie der Wundheilung. Arch.klin.Chir. 301 (1962) 39-70
110. LINSE, K.: Experimentelle Studien über das Haarwachstum beim Kaninchen. Arch.Derm.Syph.(Berl.) 151 (1925) 176
111. LISON, L.: Histochemie et cytochimie animale. Gauthiers et Villars, Paris 1953
112. LOBITZ, W.C. a.J.B. HOLYOKE: The histochemical response of the human epidermis to controlled injury; glycogen. J.invest.Derm.22 (1954) 189-198
113. LOBITZ, W.C., J.B. HOLYOKE a.W. MONTAGNA: Responses of the human eccrine sweat duct to controlled injury. Growth center of the "Epidermal Sweat Duct Unit". J.invest.Derm. 23 (1954) 329-344
114. LOBITZ, W.C., D. BROPHY, A.E. LARNER, F. DANIELS: Glycogen response in the human epidermal basal cell. Arch.Derm.86 (1962) 207-211
115. LOEB, L.: A comparative study of the mechanism of wound healing. J.Med.Res. 41 (1920) 247-281
116. LOEB, L. and F.L. HAVEN: Effect of cyclic changes in female guinea pig on cell proliferation in epidermis. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 24 (1927) 898-899
117. LOEB, L. and F.L. HAVEN: Quantitative studies on the growth of the epidermis. Anat.Rec. 42 (1929) 217-241
118. LORINCZ, A.L. and R.B. STOUT: Specific metabolic processes of skin. Physiol.Rev. 38 (1958) 481-502

119. McMANUS, J.F.A.: Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain Technol.* 23 (1948) 99-108
120. MENKIN, V.: Studies on inflammation. X. The cytological picture of an inflammatory exudate in relation to its hydrogen ion concentration. *Amer. J. Path.* 10 (1934) 193-210
121. McMINN, R.M.H.: The cellular anatomy of experimental wound healing. *Ann. roy. Coll. Surg. Engl.* 26 (1950) 245- 260
122. McMINN, R.M.H. and F.R. JOHNSON: Autoradiographic and histochemical observations on experimental gastric ulcers. *Anat. Rec.* 136 (1960) 241
123. MONIS, B. and A.M. RUTENBERG: Alkaline phosphatase in leucocytes by an azo dye method. *Stain Technol.* 34 (1959) 339
- 123a. MONIS, B. and A.M. RUTENBERG: Alkaline phosphatase activity in neoplastic and inflammatory tissues of man. *Cancer (Philad.)* 13 (1960) 538-544
124. MONTAGNA, W.: The structure and function of skin. *Acad. Press New York* 1956
125. MONTAGNA, W. and H.B. CHASE: Redifferentiation of sebaceous glands in the mouse after total extirpation with methylcholanthrene. *Anat. Rec.* 107 (1950) 83-92
126. MONTAGNA, W., H.B. CHASE, W.C. LOBITZ: Histology and cytochemistry of human skin. II. The distribution of glycogen in the epidermis, hair follicles, sebaceous glands and eccrine sweat glands. *Anat. Rec.* 114 (1952) 231-248
127. MONTAGNA, W. and E.J. van SCOTT: The anatomy of the hair follicle; in MONTAGNA, W. and R.A. ELLIS: The biology of hair growth. *Acad. Press New York* 1958 S. 39-63
128. MONTAGNA, W. and R.A. ELLIS: Histochemistry of enzymes in the skin; in GRAUMANN, W. und K. NEUMANN: *Handbuch der Histochemie Bd. VII Teil 2*, G. Fischer, Stuttgart 1962 S. 39-67
129. MONTAGNA, W. and R.E. BILLINGHAM: Advances in the biology of skin. Vol. V: Wound healing. *Pergamon Press, Oxford-London-Edinburgh-New York-Paris-Frankfurt* 1964
130. MOTTRAM, J.C.: Effect of change of coat on the growth of epidermal warts in mice. *Nature* 155 (1945) 729-730

131. MÜLLER, G.: Über eine Vereinfachung der Reaktion nach Hale (1946). Acta histochem. (Jena) 2 (1955) 68-70
132. MYERS, R.J. and J.B.HAMILTON: Regeneration and rate of growth of hairs in man. Ann.N.Y.Acad.Sci.53 (1951) 562-568
133. NEEDHAM, A.E.: Regeneration and wound-healing. Methuen & Co., London, John Wiley & Sons, New York 1952
134. NICOLAU, S.G. and L.BALUS: A study of the mechanism involved in the restoration of the epidermis in experimental linear wounds. Dermatologica (Basel) 120 (1960) 199-214
135. v. NUMERS, C.: The rôle of vitamin C in the mucopolysaccharide metabolism of the skin. Studies on free mucopolysaccharides and mast cells in the intact skin and during wound healing in normal and scorbutic guinea-pigs. Ann.Med.exp.Fenn. 31 (1953) 398-408
136. OCHOA, P.C., O.D.SMITH and M.SWERDLOW: The dermal-epidermal junction. A preliminary study with periodic acid-Schiff stain. Arch.Derm. 75 (1957) 70-77
137. ODLAND, G.F.: The morphology of the attachment between the dermis and the epidermis. Anat.Rec. 108 (1950) 399-414
138. OHNACKER, H.(I): Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. Inaug.Diss.Mainz 1960
139. OHNACKER, H.(II): Über die mitotische Aktivität in Epidermis und äußerer Wurzelscheide während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. Inaug.Diss. Mainz 1960
140. PATTERSON, W.B.(Hrsgbr.): Wound healing and tissue repair. The University of Chicago Press, Chicago, III., 1959
141. PEPPER, F.J.: The epithelial repair of skin wounds in the guinea-pig with special reference to the participation of melanocytes. J.Morph.Phys. 95 (1954) 471-499
142. PINKUS, H.: Notes on anatomy and pathology of skin appendages; I. The wall of the intra-epidermal part of the sweat duct. J.invest.Derm.2 (1939) 175-186

143. PINKUS, H.: Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers I. Observations on the thickness of the horny layer, and on mitotic activity after stripping. *J.invest.Derm.* 16 (1951) 383-386
144. PINKUS, H.: Examination of the epidermis by the strip method II. Biometric data on regeneration of the human epidermis. *J.invest.Derm.* 19 (1952) 431-447
145. RAEKALLIO, J.: Histochemical studies on vital and post-mortem skin wounds. Experimental investigation on medicolegally significant vital reactions in an early phase of wound healing. *Ann.Med.exp. et Fenn.* 39 Suppl. 6, Helsinki 1961
146. RIBBERT, H.: Über die Neubildung von Talgdrüsen. *Arch. Entwickl.-Mech.Org.* 18 (1904) 578
147. RING, J.R.: Alkaline phosphatase activity of healing gingival wounds in the rat. *J.Dent.Res.* 31 (1952) 329-334
148. RITTER, H.B. and J. OLESON: Combined histochemical staining of acid polysaccharides and 1,2 glycol groupings in paraffin sections of rat tissues. *Amer.J.Path.* 26 (1950) 639-644
149. ROMEIS, B.: *Mikroskopische Technik.* Leibnitz-Verl., München 1948
150. RONY, H.R., D.M. COHEN, I. SCHAFFNER: Patterns of hair growth cycles in the colored rabbit and their modification by experimental means. *J.invest.Derm.* 21 (1953) 313-330
151. SCHWANITZ, J.: Untersuchungen zur Morphologie und Physiologie des Haarwechsels beim Hauskaninchen. *Z.Morph. Ökol.Tiere* 33 (1938) 496-526
152. van SCOTT, E.J. and R.P. REINERTSON: Detection of radiation effects on hair roots of the human scalp. *J.invest.Derm.* 29 (1957) 205-212
153. van SCOTT, E.J.; R.P. REINERTSON, R. STEINMÜLLER: The growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following Amethopterin therapy. *J.invest.Derm.* 29, (1957) 197-204

154. SEGALL, A.: Über die Entwicklung und den Wechsel der Haare beim Meerschweinchen (*Cavia cobaya* Schreb). Arch.mikrosk.Anat. 91 (1918) 218-291
155. SENTIN, P.: Action de la colchicine sur les mitoses de maturation chez le Triton (C.R.Soc.Biol. Paris) 137 (1943 a) 132-133
156. SENTIN, P.: Mode d' action de la colchicine sur la caryocinèse de *Molge palmata* Schneid. Soc.Biol. (Paris) 137 (1943 b) 133-134
157. SHIPMAN, M., H.B.CHASE and W.MONTAGNA: Glycogen in the skin of the mouse during cycles of hair growth. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 88 (1955) 449-451
158. SILBERBERG, M. and R.SILBERBERG: Hair growth in the skin of guinea pigs painted with 2o-methycholanthrene. Arch.Path. 44 (1947) 297-306
159. STARICCO, R.G.: The melanocytes and the hair follicle. J.invest. Derm. 35 (1960) 185-194
160. STEIGLEDER, G.K.: Die Histochemie der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde. Arch.klin.exp.Derm. 206 (1957) 276-319
161. STOREY, W.F. and C.P. LEBLOND: Measurement of the rate of proliferation of epidermis and associated structures. Ann.N.Y.Acad.Sc. 53 (1951) 537-545
162. STRAILE, W.E.: Regeneration in adult mammalian skin after wounding. Diss.Abstr. 18 (1958) 706
163. STRAILE, W.E.: A study on the neoformation of mammalian hair follicle. Ann.N.Y. Acad.Sc. 83 (1959) 499-505
164. STRAUSS, J.S. and A.I.KLIGMAN: Acne: Observations on dermabrasion and the anatomy of acne pit. Arch.Derm.Syph. 74 (1956) 397-404
165. TAYLOR, A.C.: Survival of rat skin and changes in hair pigmentation following freezing. J.exp. Zool. 110 (1949) 77-112
166. THURINGER, J.M.: Regeneration of stratified squamous epithelium Anat.Rec. 28 (1924) 31-44

167. TROTTER, M.: Hair growth and shaving. Anat.Rec. 37 (1928) 373-379
168. TROTTER, M. and H.L.DAWSON: The direction of hair after rotation of skin in the guinea pig: an experiment on hair slope. Anat.Rec. 50 (1931) 193-196
169. VALENTINE, W.N. and W.S.BECK: Biochemical studies on leucocytes I.Phosphatase activity in health, leucocytosis, and myelocytic leukemia. J.Lab.clin.Med. 38 (1951) 39-55
170. v.WALLENSTEIN, L.: Über die Beeinflussung des Haarwuchses durch experimentelle Wunden am Kaninchen. Derm.Wschr. 122 (1950) 831-834
171. WASHBURN, W.W.: Comparative histochemical observations on wound healing in adult rats and cultured adult human epithelium.I.Methods and glycogen distribution. J.invest.Derm.23 (1954) 97-112
172. WASHBURN, W.W.: Comparative histochemical observations of wound healing in adult rats and cultured adult human epithelium.III. Alkaline and acid phosphatase. J.invest. Derm. 24 (1955) 537-544
173. WEIGERT, C.: Über eine Methode zur Färbung elastischer Fasern. Zbl.Path. 9 (1898) 289-292 (Anwendung nach Romeis 1948 (S.Nr.149)S.363)
174. WEISS, O.: Biological aspects of wound healing; in Patterson,W.B.: Wound healing and tissue repair. The University of Chicago Press, Chicago,III., 1959 S.1-9
175. WEISS, P. and A.G.MATOLTSY: Absence of wound healing in young chick embryos. Nature 180 (1957) 854
176. WHITELEY, H.J. and F.N.GHADIALLY: Hair replacement in the domestic rabbit. J.Anat. 88 (1954) 13
177. WINTER,G.D.: Movement of epidermal cells over the wound surface; in Montagna,W. und R.E. Billingham:Advances in the biology of skin, Vol.V:Wound Healing. Pergamon Press, Oxford-London-Edinburgh-New York-Paris-Frankfurt 1964 S.113-127

178. WISLOCKI, G.B., D.W. PAWCETT, E.W. DEMPSEY: Staining of stratified squamous epithelium of mucous membranes and skin of man and monkey by the periodic acid-Schiff method. Anat.Rec. 110 (1951) 359-376
179. WITZEL, M. und O. BRAUN-FALCO: Über den Haarwurzelstatus am menschlichen Capillitium unter physiologischen Bedingungen. Arch.klin.exp.Derm. 216 (1963) 221-230
180. WOLBACH, S.B.: The hair cycle of the mouse and its importance in the study of sequences of experimental carcinogenesis. Ann.N.Y.Acad.Sci. 53 (1951) 517-536

Für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Ausführung der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr.med.O. Braun-Falco meinen besten Dank auszusprechen.

Gleichzeitig danke ich Herrn Prof.Dr.med.O. Braun-Falco für die Übernahme des Referates, sowie Herrn Prof. Dr.med. G. Petry für die Übernahme des Correferates.

Lebenslauf

Am 14. Dezember 1940 wurde ich als Sohn des damaligen Rechtsanwaltes und Notars, des heutigen Amtsgerichtsdirektors i.R. Dr. Karl Bromm und dessen Ehefrau Else, geb. Bernhardt, in Kassel geboren. Durch die Kriegsereignisse gezwungen, wohnten wir von 1943 bis 1948 in Wellerode bei Kassel, wo ich 1946 zur Volksschule kam. Nach der Rückkehr nach Kassel 1948 besuchte ich hier die Bürgerschule. Von 1951 an ging ich auf die Wilhelmschule, Gymnasium für Jungen, an der ich im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 nahm ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg auf, wo ich im März 1961 die naturwissenschaftliche und im August 1962 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach sechssemestrigem klinischen Studium in Marburg schloß ich das Staatsexamen am 11. Februar 1966 ab.

Anschrift: 355 Marburg, Lahn, Am Schwanhof 2a

Heimatanschrift: 35 Kassel, Am Auekamp 36

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden
Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bickel, Braun-Falco,
Brück, Bücher, Dimroth, Dölle, Dorer, Drawert,
Exner, Gedigk, Golenhofen, Grebe, Grüter,
Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt,
Hornung, Huber, Jacob, Knauff, Kottmeyer,
Lang, Linneweh, Löhr, Mahr, Martini, Marx,
Maurath, Mattes, du Mesnil de Rochemont,
Neubauer, Niessing, Oehme, Overbeck, Petry,
Poetschke, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen,
Salfeld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid,
Schmitz, Schölmerich, Schrappe, Schultze,
Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg,
Stender, Straub, Streicher, Vogell, Vogt,
Walcher, Wendt, Würterle.

